

PARIS VII

Année 1970

1971

THÈSE

N°

26

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Louis ROBCIS

Né le 19 mars 1944 à Tiznit (MAROC)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES
DES
CRYOGLOBULINÉMIES

Président : Monsieur le Professeur DUPERRAT

PARIS VII

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Louis ROBCIS

Né le 19 mars 1944 à Tiznit (MAROC)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES CRYOGLOBULINÉMIES

Président : Monsieur le Professeur DUPERRAT



A Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT
Professeur de Clinique Dermatologique
de la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint Louis
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette
thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici,
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance et de notre profonde
gratitude pour son précieux enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Antoine PUISSANT
Professeur Agrégé de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous confier ce travail.
En témoignage de notre sincère gratitude
pour la bienveillance qu'il nous a
témoignée.

A Monsieur le Docteur Georges AITKEN

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui m'a guidé dans la rédaction
de ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance
pour ses précieux conseils.

A Madame le Docteur DANON

A Monsieur le Docteur CLAUVEL

A Monsieur le Docteur BLANCHET

Qui m'ont utilement et amicalement
conseillé.

Qu'ils trouvent ici mes sincères
remerciements.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556020_0005

A Madame le Docteur H. COLLIARD

Pour sa précieuse collaboration.

En témoignage de ma profonde
sympathie.

A Mademoiselle Eliane NANCY

Qui a contribué à la réalisation
technique de ce travail.

En témoignage de mes remerciements.

A Monsieur le Docteur Marc BOLGERT

Qui m'a fait découvrir la Dermatologie.
En témoignage de ma respectueuse et
profonde admiration.

A Monsieur le Docteur Maurice de SABLET

A Monsieur le Docteur G-E. GOETSCHER

A Monsieur le Docteur Jean MONFORT

A Monsieur le Docteur N.D. TOAN

A Madame le Docteur R-M. DUREPAIRE

Qui m'ont enseigné la dermatologie
Qu'ils trouvent ici tous mes
remerciements.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur Jacques POULET

Monsieur le Docteur Maurice MERCADIER

Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

Monsieur le Docteur André PARAF

Monsieur le Docteur Marc BOLGERT

Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT

A qui nous exprimons notre profonde
gratitude pour leur enseignement.

A mes parents

A mon frère, à ma soeur

Qui m'ont apporté le concours le plus précieux tant au cours de mes années d'étude que pendant l'élaboration de ce travail qui est en partie le leur. En témoignage de mon affection.

A mes amis

Affectueusement

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES CRYOGLOBULINÉMIES

P L A N

Généralités et définitions

Introduction

Historique

1ère PARTIE :

Observations personnelles

2ème PARTIE :

Revue Générale :

- 1 - Circonstances d'apparition
- 11 - Manifestations cutanées
 - 1) Cliniques
 - 2) Histologiques
- 111 - Autres signes d'accompagnement
- 1V - Diagnostic et identification biologique de la cryoglobulinémie
- V - Les autres perturbations humorales
- VI - Problèmes étiologiques
- V11 - Evolution et pronostic
- V111 - Traitement.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES ET DEFINITIONS

Le terme de cryoglobulinémie utilisée pour la première fois par LERNER et WATSON en 1947 désigne un syndrome caractérisé par la présence dans le plasma d'une protéine, possédant une propriété physicochimique particulière ; elle précipite sous l'effet du refroidissement du sérum et se redissout par simple réchauffement. Précipitation et redissolution peuvent ainsi alterner, théoriquement à l'infini, selon les variations de température imposées au sérum.

Une telle cryoglobuline (immunoglobuline dans presque tous les cas), toujours pathologique, existe en quantité très variable (depuis des traces indosables, à plus de 50g), avec seuil de cryoprécipitabilité plus ou moins bas. Son apparition se fait souvent au cours d'état entraînant un déséquilibre protidique majeur, voire la sécrétion de paraprotéines (formes secondaires) ; mais il est possible que la cryoglobuline représente la seule anomalie d'un désordre humoral dont les causes sont alors souvent inapparentes (formes essentielles). La présence d'une cryoglobuline peut être durable, mais elle est également souvent transitoire.

Dans de nombreux cas, la cryoglobuline n'entraîne aucune symptomatologie particulière et est donc découverte fortuitement ; mais souvent, elle se traduit par des signes cliniques dominés par des manifestations cutanées, particulières et évocatrices d'un syndrome cryoglobulinique.

I N T R O D U C T I O N

C'est le Professeur DUPERRAT qui, en 1957, a le premier en France, attiré l'attention sur les manifestations cutanées des cryoglobulinémies.

Celles-ci sont loin d'être constantes au cours des cryoglobulinémies, mais elles sont certainement les plus fréquentes et les plus importantes des manifestations cliniques, car étroitement liées aux troubles circulatoires caractéristiques entraînés par la présence d'une cryoglobuline dans le sérum.

Parfois, il arrive que seules les manifestations cutanées fassent porter le diagnostic.

A propos de 5 cas de cryoglobulinémie avec signes cutanés que nous avons pu observer chez notre Maître le Pr.. DUPERRAT et que nous rapportons dans ce travail, nous avons été incités à passer en revue les diverses manifestations cutanées relatives à ce syndrome, décrites dans la littérature.

Ces manifestations cutanées sont très polymorphes mais elles sont pratiquement toutes liées à la gêne circulatoire et aux lésions entraînées par la précipitation de la globuline pathologique dans les vaisseaux ; comme l'histologie semble bien le démontrer, surtout au niveau des capillaires du derme.

Leur interprétation physiopathologique et leur identification sont facilitées lorsque le froid joue un rôle déterminant dans leur apparition, mais cette implication n'est malheureusement pas toujours évidente et parfois difficile à démontrer.

Un fait est néanmoins presque toujours retrouvé ; c'est la topographie élective ou prédominante des lésions aux régions découvertes, aux extrémités, qui doit retenir l'attention.

A l'occasion de ces 5 observations, nous étudierons les multiples problèmes posés par la découverte d'une cryoglobuline dans le sérum d'un malade :

1. - Problèmes diagnostics : en essayant de préciser la nature des protéines cryogélifiables et leurs propriétés physico-chimiques et immunologiques.

2. - Problèmes étiologiques : en envisageant les 2 formes de cryoglobulinémies actuellement admises :

- secondaires ou symptomatiques de beaucoup les plus fréquentes,
- essentielles ou cryptogénétiques plus rares mais incontestables, ne pouvant être rattachées à aucun processus pathologique défini.

Le problème n'est pas encore tranché de savoir s'il existe véritablement des formes essentielles dont la place de toute façon devrait tendre à se restreindre avec les progrès des méthodes d'investigation, en particulier en immunologie.

3. - Problèmes évolutifs et thérapeutiques : le traitement étiologique étant évidemment l'essentiel, lorsque l'on connaît l'affection causale et lorsqu'elle est accessible à la thérapeutique, mais également traitement symptomatique qui n'est pas à négliger lorsque le taux de la cryoglobuline devient élevé et dangereux.

Enfin, nous essayerons de définir la place de la cryoglobulinémie dans le groupe des dysglobulinémies, en sachant qu'il s'agit d'un syndrome dont les frontières restent encore difficiles à définir dans ce vaste groupe.

H I S T O R I Q U E

- En 1933, WINTROBE et BUELL mettent en évidence pour la première fois dans le sérum d'un malade atteint de myelome, avec syndrome de Raynaud et thrombose des veines rétiniennes, une protéine qui précipite à froid.

- En 1942, STEIN et WERTHEIMER désignent sous le nom de "cold fraction" ou de "cold susceptible protéine" la fraction des protéines du sérum qui précipite lorsque le sérum est refroidi pendant 24 heures, à une température comprise entre 7° et 11°, et qui se redissout en réchauffant le sérum vers 37°.

- En 1944, WALDENSTROM isole et décrit "le purpura hyperglobulinémique", associant un purpura, une vitesse de sédimentation accélérée, une hyperglobulinémie et une anémie. Il décrit chez l'un de ses malades, une protéine précipitant spontanément à froid, mais il n'isole pas ce cas des autres cas de purpura hyperglobulinémique.

En même temps, LEHMAN et FLEMBERG décrivent un cas analogue.

- En 1947, LERNER et WATSON décrivent un cas de purpura qu'ils rapprochent du purpura hyperglobulinémique de WALDENSTROM, mais qui s'en distingue par : sa survenue au froid, la découverte dans le sérum du malade d'une protéine en grande quantité, précipitant spontanément au froid, et l'absence d'affection primaire. Les auteurs dénoncent cette protéine anormale comme étant la cause du purpura et de l'intolérance au froid, et créent le

terme de "cryoglobuline". Ils font une première étude d'ensemble du syndrome et ne peuvent mettre en évidence une telle anomalie chez des sujets normaux.

- La même année, HANSEN et FABER signalent la fréquence d'un syndrome de RAYNAUD au cours des cryoglobulinémies.

- Ensuite, les publications d'observations de cryoglobulinémies se multiplient. La présence de cryoglobuline est décrite chez de nombreux patients ayant des affections très variées telles que : myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, lymphosarcomes, collagénoses, kala Azar, endocardite subaiguë, malaria, cirrhose du foie, et dans de nombreuses autres affections, plus rarement. De même, de nombreuses publications font état de cas de cryoglobulinémies idiopathiques ou essentielles dans lesquelles aucune cause ne peut être retrouvée.

- Parallèlement, les observations de purpura hyperglobulinémique symptomatique ou essentiel et de macroglobulinémie symptomatique ou essentielle se multiplient.

- En 1952, JEAN BERNARD et ses collaborateurs, dans une étude synthétique, groupent diverses affections hémorragiques dont les cryoglobulinémies, sous le titre de "dysglobulinémies malignes hémorragipares".

- En 1957, DUPERRAT fait une description des manifestations cutanées des cryoglobulinémies tant cliniques qu'histologiques, à propos d'une observation d'un malade atteint de cryoglobulinémie "essentielle".

- En 1959, CHARMOT et ANDRE font une intéressante revue générale sur les cryoglobulinémies, en reprenant plus de 200 observations publiées dans la littérature.

- Depuis lors, les cryoglobulines sont étudiées tant sur le plan clinique, qu'étiologique et thérapeutique. Par ailleurs, de nombreux travaux définissent les caractères chimiques et immunologiques des cryoglobulines ainsi que leurs rapports avec les autres perturbations chimiques ou humorales des dysprotéinémies et des maladies par auto-anticorps.

1ère P A R T I E

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 1

Cryoglobulinémie massive idiopathique suivie pendant 15 ans.

Cette observation a déjà fait l'objet de trois présentations à la Société de Dermato vénérologie, (octobre 1956, mai 1958, mars 1968), d'une mise au point par le Professeur DUPERRAT dans les Archives Belges de Dermatologie et de Syphiligraphie, et a été colligée dans la thèse de Madame RAIK (Paris 1957).

Nous remercions Monsieur le Professeur DUPERRAT qui nous a permis d'en faire état à l'occasion de ce travail.

Ce malade, hospitalisé pendant des mois dans divers services, fut longtemps une énigme, comme le montre l'histoire suivante :

- Il s'agit d'un cheminot âgé de 43 ans, qui en 1953 commence à souffrir d'arthralgies des poignets, des genoux et des chevilles. Les arthralgies résistèrent aux traitements usuels. Non fébriles, elles s'accompagnent dès le début d'une augmentation considérable de la VS à 80.

En juin 1954, il reçoit des sels d'or. Ce serait après ces injections que sont apparus les signes cutanés sur lesquels nous insisterons plus loin. Les algies finissent par empêcher la marche, le malade est fatigué et amaigri.

Il est hospitalisé du 27 avril 1955 au 8 juin 1955 dans le service du Docteur LIEVRE, où, après de minutieux examens, le diagnostic de polyarthrite chronique évolutive est écarté, l'hypothèse d'une collagénose évoquée.

Quand le malade entre dans le service, le 4 septembre 1955, il présente un triple syndrome :

1°) Au point de vue général, il est pâle, presque blafard, asthénique, à peine capable de s'asseoir sur son lit, parlant d'une voix assourdie, il a maigri de 15 kilos. Cependant, sa courbe de température est normale, sa T.A. à 12/8.

2°) Au point de vue algique, il se plaint de douleurs intermittentes dans les reins, les jambes, les articulations : celles-ci ne sont pas ankylosées mais enraidies. Les doigts sont légèrement fléchis, secs, froids, évoquant un début d'acrosclérose. La palpation des muscles les montre atrophiés et douloureux, signe qui devait faire évoquer une dermatomyosite.

3°) Au point de vue cutané, on constatait des lésions multiples et curieuses : le sommet des pavillons des oreilles est le siège d'ulcérations nécrotiques extrêmement douloureuses recouvertes de croûtes noirâtres ; on ne peut les arracher sans faire gémir le malade, ce dernier ne peut se coucher sur les oreilles. De nombreuses autres ulcérations nécrotiques sont retrouvées sur les pieds et sur les jambes. Leur taille varie de 1 à plusieurs centimètres. Très longues à cicatriser, elles laissent des marques déprimées. Leur apparition est annoncée par une sensation de brûlure et l'éclosion d'une phlyctène. Ces escarres sont

intriquées avec un réseau de pigmentation brunâtre qui couvre le 1/3 inférieur des deux jambes et qui se continue sur les pieds. Ce réseau comporte des petites papulettes lichenoïdes brillantes. En outre, des éruptions purpuriques pétéchiiales se succèdent sans arrêt, atteignant toujours les jambes et rarement les bras.

Le 14 décembre 1955, V..... revient consulter. Il a ressenti l'avant-veille une douleur aiguë, en coup de fouet, en brûlure, à la face externe du genou gauche ; cette sensation de brûlure est encore très vive ; on voit, au dessus de la saillie de la rotule un aspect typique de dermite livédoïde de Nicolau. Sur 5 centimètres, un réseau livide violacé, à centre noirâtre, en feuille de fougère. Au bout de quelques jours, se forme une escarre recouverte d'une croûte noirâtre.

Signalons, enfin, l'existence depuis quelques années d'une surdité progressive et l'existence depuis 2 ans d'un ulcère perforant la cloison nasale.

Nous n'insisterons pas sur l'examen général qui s'est avéré négatif. Le coeur est normal cliniquement et électriquement. Foie et rate normaux.

Des multiples recherches de laboratoire, nous ne retiendrons que celle-ci :

- Aucune modification des urines.
- Légère anémie à 3.800.000 - 4.000.000
- Formule sanguine normale : 8 éosinophiles
- Chiffre plaquettaire variable, tombant parfois à 80.000
- Vitesse de sédimentation exagérée, toujours entre 90 et 110 à la première heure

- Perturbation du protéïnogramme : albumine : 40 grs, globuline : 60 grs, avec majoration de la fraction gamma
- Médullogramme normal avec 3 plasmocytes physiologiques
- Toutes recherches bactériennes négatives.

Une étude immunohématologique fut faite par le Docteur Jean DAUSSET : test de Coombs direct et indirect négatif, agglutinines froides = $1/4$; leucoagglutinine négatif ; thombocyto-agglutinine : négatif. Test de Kissmeyer-Nielsen : négatif.

Devant un tel tableau, plusieurs diagnostics ont été envisagés, les hypothèses de P.C.E., d'endocardite subaiguë pouvaient être écartées ; celles de lupus érythémateux disséminé, de maladie de Kussmaul, et surtout de dermatomyosite restaient valables. Aussi avons-nous continué les examens : la recherche de cellules de Hargrave fut négative ; la biopsie musculaire a montré l'intégrité du muscle strié.

Quant aux biopsies cutanées, elle révèlent des lésions curieuses : il existe de multiples thromboses des capillaires. Ces derniers sont obstrués par une substance amorphe, tantôt hyaline, tantôt poussiéreuse, éosinophile. Cette substance contient parfois des hématies, jamais de leucocytes.

Les parois capillaires sont tantôt saines, tantôt en involution fibrinoïde.

Les nids inflammatoires paraissent secondaires et contingents.

Dans l'ensemble, la nécrose consécutive à ces oblitérations capillaires dessine un cône à pointe inférieure, à base supérieure correspondant à l'épiderme mortifié et décollé.

S'agissait-il alors d'une maladie de Moschovits ou purpura thrombocytopénique thrombosant ? La présence de thrombi dans les capillaires dermiques y faisaient penser. Evidemment, certains arguments plaidaient pour ce diagnostic : le début par les arthralgies, le purpura, les nécroses, la thrombocytopénie. Par contre, manquaient les signes neurologiques et l'anémie hémolytique. Et surtout le Moschovits est une affection aiguë fébrile.

Il importait, cependant, de reprendre l'étude des thrombi. On a d'abord cru que les thrombi de Moschovits étaient des conglomerats de plaquettes, puisque c'était de faux thrombi, sorte de bourgeons collagènes prenant naissance dans le tissu sous endothélial et se projetant à l'intérieur de la lumière des vaisseaux. Or, dans notre cas, il ne s'agit ni de l'un, ni de l'autre. Il s'agit de thrombi amorphes, éosinophiles, ne contenant ni hématies, ni plaquettes, thrombi dont la nature nous a longtemps échappé. De toutes façons, le purpura thrombocytopénique thrombosant pouvait être écarté.

Il ne restait donc aucun diagnostic lorsque l'idée de cryoglobulinémie s'imposa.

En effet :

L'influence du froid aurait dû être prise en considération.

- 1°) ce sujet avait eu les oreilles gelées pendant la guerre 1939-40, alors que cet accident n'était arrivé à aucun de ses camarades.
- 2°) il redoute particulièrement le froid.
- 3°) il avait remarqué un parallélisme entre la rigueur de la température et la gravité des algies et des nécroses.

Plus tard, une fois le diagnostic fait, l'application d'un bloc de glace sur la peau fut proposée mais refusée par le malade. Il se couvre chaudement et se trouve mieux quand il est dans une pièce chaude.

La preuve de l'existence de cryoglobuline dans le sérum fut aisée ; en mettant ce sérum dans la glacière à une température de + 5°, apparut un précipité blanc gélatiniforme qui représentait environ 10 % du volume du sérum ; au bout de 24 heures.

En le mettant à l'étuve à 37°, on observe la redissolution totale. En le remettant au froid, la gélification se reproduisit.

Dès lors le diagnostic était certain.

L'électrophorèse du sérum a été réalisée au moyen d'un appareil Saphyao E.P. 52. Les spectres électrophorétiques colorés par du bleu de Bromophénol.

La fraction de sérum précipitait à une température inférieure à dix degrés (aux environs de + 5°) après lavage à basse température et migrait sur les spectres en regard des globulines gamma.

1°) Une première électrophorèse sur le sérum initial avait donné le protéinogramme suivant :

Albumine	50
Globuline	
α 1	2,5
α 2	7,5
β	13
γ	27

2°) Sur le sérum après séjour à + 5° et séparation du précipité :

Protéinogramme :

Albumine	51
Globulines	
α 1	2,5
α 2	8,5
β	15
γ	24

La fraction migrant en regard des globulines semble représenter un pourcentage de 2,5 % par rapport aux protides.

Mais la cryoglobulinémie était certaine, qu'elle en était la cause ?

Aucune cause ne fut retrouvée. La recherche systématique d'un myélome fut négative (nous ne retenons pas la présence de 3,2 plasmocytes normaux dans la moëlle). Les radios du squelette normales. Aussi, le terme de "cryoglobulinémie essentielle" fut adopté provisoirement.

Dès octobre 1955, avant d'avoir fait ce diagnostic, un traitement par le cortancyl avait été commencé, administré tous les jours, per os à la dose de 20mg par jour associé à du potassium et du crésoxydiol per os contre la douleur.

Ce traitement par le cortancyl était le seul qui soulageait le malade ; mais les résultats furent très partiels.

Le fait le plus net fut l'amélioration de l'état général et trophique. Le malade que nous avons connu amaigri, blafard, asthénique a repris une vingtaine de kilogrammes. Il ne s'agit pas uniquement d'une obésité cortisonique - les masses musculaires ont repris une consistance et un volume normaux. La diminution de la force musculaire qu'on notait en 1955 au niveau des membres inférieurs a disparu ; les douleurs qui, pendant des mois, avaient résisté à l'aspirine, aux sels d'or, à la Nivaquine, ont quasiment disparu.

Les manifestations cutanées, par contre, n'ont pas été sensiblement améliorées. Stéréotypées, survenant toujours à l'occasion du froid, ce sont de brusques et douloureuses escarres, sur phlyctène ou placard livédoïdes, et persistant des mois.

Aux jambes, elles surviennent sur un fond de pigmentation ocre, de papules lichenoïdes, de purpura.

Une nouvelle manifestation s'est dessinée au début de l'année 1958. A deux reprises, le malade a présenté des épistaxis considérables et prolongées pendant 3 à 4 jours ; elles ne paraissent pas provenir de l'ulcération de la cloison nasale qui est restée inchangée. La muqueuse ne présente aucune modification appréciable. Il n'existe aucun trouble de la crase sanguine.

Le syndrome biologique reste immuable. La vitesse de sédimentation oscille à tous les examens entre 80 et 100 à la première heure. Une fois, elle parut se ralentir sous l'influence de l'aspirine, mais ce phénomène n'a plus été observé par la suite.

La seule exposition du sérum ou du plasma à 4° fait régulièrement apparaître une gélification, puis un précipité représentant environ 10 % du volume total. Au réchauffement à 37°, ce précipité disparaît en plusieurs heures. Ce phénomène réversible peut être indéfiniment reproduit.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse situent cette protéine gélifiable parmi les globulines. Il s'agit cependant d'une macroglobuline de migration plus lente.

Il est curieux de noter que les manifestations cutanées apparaissent souvent à des températures supérieures à celles nécessaires pour extérioriser in vitro sa cryoglobuline.

Le malade est suivi régulièrement sur le plan rénal, et neurologique, mais les épreuves de fonctionnement rénal, l'examen neurologique, l'électrocardiogramme restent normaux.

Par ailleurs, les examens d'urine ne montrent pas de protéinurie, les radiographies du squelette vérifient l'absence de lésions osseuses. Un myélogramme pratiqué en mai 1958 est normal. La seule anomalie que nous notons pour la première fois concerne la formule sanguine avec chute des polynucléaires à 30 %.

En juin 1959, une tentative de diminution de cortancyl à 15mg par jour semble bien tolérée, mais l'apparition de nouvelles ulcérations de la jambe gauche oblige à reprendre la posologie précédente.

Le malade est suivi régulièrement à la consultation du service jusqu'en 1966 : les ulcérations demeurent stationnaires nécessitant des traitements locaux, le cortancyl est maintenu à la dose de 20mg par jour.

En septembre 1966, une deuxième hospitalisation est nécessaire, car depuis 4 mois environ est apparue une fatigue générale, avec gêne à l'effort, dyspnée l'obligeant à garder la chambre et une numération formule sanguine pratiquée avant son entrée montrait une anémie à 2.350.000, une leucopénie à 3.600 globules blancs, et une vitesse de sédimentation à 85 à la première heure, 122 à la deuxième heure.

A son entrée dans le service, l'état général est très perturbé avec asthénie intense, subictère du visage et des conjonctives mais apyrexie.

A l'examen cutané, on remarque sur les membres inférieurs un réseau de livedo, des lésions papulo lichenoïdes, une ulcération persistante au niveau de la jambe gauche, des cicatrices atrophiques avec sphacèle artériolaire ancienne.

Au point de vue biologique, la numération formule sanguine faite à l'entrée révèle une pancytopénie sévère avec 1.720.000 globules rouges, 2.000 globules blancs, 100.000 plaquettes.

La vitesse de sédimentation à température ordinaire est à 100 à la première heure, 135 à la deuxième heure et à 4° : 122 à la première heure avec précipitation des hématies au dessus.

L'électrophorèse en gélose montre un pic étroit dans la région des γ globulines.

L'immunoélectrophorèse révèle une nette augmentation de l'IgA globuline, la présence d'une IgG globuline monoclonale de mobilité électrophorétique lente. Les autres fractions protéïques révélées par les immunsérums, en particulier l'IgM globuline sont sensiblement normales.

La cryoglobuline est toujours présente, de type γ G Kappa à un taux de 5g/litre et précipitant à une température de 20 degrés.

Le myélogramme est normal.

L'examen des urines est négatif : absence de paraprotéïnurie, pas de pic étroit à l'électrophorèse des urines.

Parmi les autres examens complémentaires, les radiographies du squelette sont inchangées. L'examen ophtalmologique est normal.

A signaler au cours de l'hospitalisation, un syndrome de pneumopathie fébrile qui fait découvrir une tuberculose pulmonaire traitée immédiatement par les tuberculostatiques classiques.

Peu à peu, l'état du malade s'améliore, la numération formule sanguine se normalise laissant subsister une tendance leucopéniente.

L'état cutané est satisfaisant.

Le malade rentre chez lui en novembre 1966 en raison d'une tendance dépressive due au traitement antituberculeux.

Il revient nous voir en février 1967 et est à nouveau hospitalisé pour bilan hématologique. La numération formule sanguine demeure inchangée et la moëlle est normale. La vitesse de sédimentation est à 50 à la première heure, 90 à la deuxième heure. Il n'y a pas de protéinurie.

La cryoglobuline persiste comme sur les prélèvements antérieurs, l'étude électrophorétique du sérum réchauffé est analogue à celle des prélèvements antérieurs.

Le malade reçoit 15mg de cortancyl par jour, et le traitement antituberculeux classique.

Nous l'avons revu en janvier 1968, il n'avait plus aucune ulcération et présentait des jambes en très bon état. La numération formule sanguine était pratiquement normale, la vitesse de sédimentation à 16 à la première heure, et 40 à la deuxième heure, la radiographie pulmonaire normale.

Son traitement comportait 12,5mg de cortancyl ainsi que du Rimifon.

Nous venons d'apprendre le décès de ce malade dans un hôpital de province au début de l'année 1970. Il serait mort des suites d'une fracture du col du fémur ; mais on apprend également que quelques mois avant, il avait été longtemps hospitalisé pour une hépatite virale, laquelle aurait fini par rétrocéder.

En résumé, cette observation (la première observation dermatologique pure publiée en France) montre :

1°) une riche symptomatologie de cryoglobulinémie avec la sensibilité au froid, le purpura à frigoris, les ulcérations des membres inférieurs, la cyanose et les pigmentations réticulées, les arthralgies, la surdité progressive.

2°) l'illustration d'une cryoglobulinémie "à maxima" puisque ce malade a présenté des troubles cutanés allant jusqu'aux escarres par dermite livédoïde, des troubles moteurs allant jusqu'à l'état grabataire et des troubles généraux allant jusqu'à la cachexie.

3°) l'évolution particulière par poussées, survenant en général lors des saisons froides.

4°) des lésions histologiques typiques avec : thrombose des capillaires par une substance amorphe, éosinophile ; et atteinte des parois capillaires avec turgescence de l'endothélium.

5°) la découverte d'une cryoglobulinémie mixte, d'une variété rare IgA + IgG avec chaînes légères Kappa.

6°) le grand intérêt de la corticothérapie qui a dû être poursuivie constamment à une dose minimale empêchant l'apparition de troubles cutanés.

7°) enfin, l'intérêt de cette observation est le suivant : au cours d'une évolution de 17 années, il n'a jamais été mis en évidence, ni un état leucosique, ni un cancer latent.

OBSERVATION 11

Cryoglobulinémie IgG à chaînes légères Kappa et Lambda.

Cette observation a déjà fait l'objet d'une présentation à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie en février 1969 par Monsieur le Professeur DUPERRAT et Madame COLLIARD.

Nous remercions Madame COLLIARD qui nous a permis d'en faire état à l'occasion de ce travail.

Mme D.... venue consulter pour la première fois en octobre 1967 était alors âgée de 70 ans. Elle s'était bien portée jusqu'à l'âge de 65 ans. Puis, il a fallu l'opérer en 1962 d'un abcès de la fosse ischiorectale. Elle avait ensuite présenté un état subfébrile, avec une volumineuse adénopathie crurale gauche, génératrice d'oedèmes de compression transitoire de la cuisse. L'examen du rectum avait révélé l'existence d'une polypose rectale diffuse, inextirpable, et d'un rétrécissement inflammatoire : deux biopsies successives avaient affirmé l'absence de lésion néoplasique. En 1963, on lui crée un anus illiaque, qui fait disparaître les phénomènes infectieux pelviens (on note cependant une phlébite du membre inférieur gauche dans les suites opératoires) ; les lésions rectales ne se sont pas étendues depuis lors, au dire du médecin traitant. L'anus illiaque est bien supporté.

Ses troubles dermatologiques s'étaient manifestés pour la première fois en 1966. Lorsque nous l'avons vue en

octobre 1967, ses lésions évoquaient immédiatement un trisyndrome de Gougerot, avec ses manifestations typiques :

- des nodules dermiques disséminés au niveau des deux jambes ;
- un piqueté purpurique au niveau des deux membres inférieurs et des deux membres supérieurs, surtout intense aux extrémités distales ;
- et même quelques tâches érythémateuses en cocarde, notées au niveau du dos des mains et des avant-bras.

Il existait en outre, de multiples petits foyers nécrotiques aux deux jambes, et, au-dessus de la malléole interne gauche, une ulcération d'environ 2 à 3 cm de diamètre, paraissant en voie de guérison.

Les lésions étaient à la fois très prurigineuses et très douloureuses (au niveau des ulcérations nécrotiques des jambes), avec exacerbation nocturnes du prurit et de la douleur, interdisant tout repos à la malade.

Ces manifestations évoluaient par poussées depuis 1 an : poussées d'abord courtes et espacées, avec rémission complète entre les poussées, puis de plus en plus longues et de plus en plus rapprochées. La poussée qui l'avait amenée à consulter en octobre évoluait sans rémission depuis mai. Diverses thérapeutiques locales et générales étaient restées sans effet. Une sclérose des varices de la jambe gauche pratiquée en mai-juin avait, semble-t-il, amélioré l'ulcère sus-malléolaire.

L'état général de la malade paraissait bon, mais elle était très agitée, se plaignant du prurit féroce, des douleurs et du manque de sommeil qui lui avaient fait perdre

3 kgs en 5 mois. Hypertension modérée à 18/11.

Sur le plan biologique : T.S. et T.C. étaient normaux. La N.F. montrait une hyperleucocytose à 10.800. La V.S. était accélérée à 23, 48, 82. Protides normaux, cholestérol normal, glycémie normale, urée 0,60.

Etant donné ses antécédents, l'hyperleucocytose et la V.S. accélérée, il apparaissaient logique de penser à une origine infectieuse de ce trisyndrome. Nous l'avons donc traitée par un antibiotique : l'oxacilline (bristopen) à la dose de 1,5g par jour sous couvert d'une dose modérée de corticoïdes (triamcinolone) : 12 mg, soit 3 comprimés par jour, pendant 15 jours, avec adjonction secondaire de nystatine, à la dose de 1g par jour, pour lutter contre une perlèche et une irritation de l'anus (apparues sous traitement).

Ce traitement a très rapidement fait disparaître le prurit, la douleur, et les signes dermatologiques : 4 semaines après le début du traitement, il ne persistait plus qu'une dermite ocre et une série d'élevures pigmentées, très fermes, superficielles, serrées les unes contre les autres, et paraissant être une manifestation cicatricielle (sur la jambe gauche).

Nous avons alors fait pratiquer des tests allergologiques qui ont montré : une très forte réaction positive au staphylocoque, et une réaction positive retardée à la candidine et nous avons confié le malade au Docteur LAMBERTON pour une désensibilisation spécifique (divasta et candidine).

Le problème paraissait résolu, et de ce fait, la malade va très bien pendant 6 mois, sans autre traitement que le traitement désensibilisant, et grossit même de 6 kg.

En mai 1968, les événements la forcent à interrompre ce traitement, celui-ci est arrêté depuis 1 mois, lorsqu'elle voit reparaître : le prurit, les douleurs (mais sans ulcérations) et le purpura. Une très brève reprise du traitement bristopen-nystatine-triamcinolone (d'une durée totale de 8 jours, avec seulement 4 jours de corticothérapie) fait à nouveau disparaître tous ces symptômes. Fin juin, près de deux mois après l'arrêt du traitement désensibilisant, la malade va reprendre celui-ci.

Or, malgré la prudence des doses utilisées pour cette reprise, le résultat va être catastrophique : au lendemain de l'injection de divasta se déclenche une énorme poussée au niveau des jambes (et plus particulièrement de la jambe gauche) avec : gros oedème, purpura, ulcérations térébrantes multiples à l'emplacement de l'ancien ulcère sus-malléolaire. L'ischémie locale est intense par endroits, évoquant des lésions d'artériolite thrombosante.

Cette fois, le traitement précédent se montre impuissant à contrôler la poussée. L'antibiothérapie et la nystatine sont abandonnées au bout de 2 semaines ; la corticothérapie fut poursuivie pendant 1 mois, associée, puis relayée par des vaso-dilatateurs périphériques (complamine).

L'oedème et le purpura s'amendèrent légèrement, mais des ulcérations hyperalgiques persistaient sur la jambe gauche, et de plus, la malade se plaignait de fourmillements, de paresthésies, au niveau des 2 pieds, des jambes et des mains. A noter que les artères régionales étaient parfaitement perçues, et l'indice oscillométrique normal aux deux membres inférieurs.

En septembre 1968, 2 mois après le début de cette poussée, on se trouve donc devant un tableau clinique d'ulcérations nécrotiques hyperalgiques et de purpura des membres inférieurs (sans prurit, sans érythème et sans nodules).

Malgré l'absence d'intervention évidente du facteur "froid", ces lésions font évoquer une dysglobulinémie du type cryoglobulinémique.

Sur le plan biologique :

La recherche de cryoglobuline et de cryofibrinogène s'avère fortement positive avec :

Cryoglobulines sériques : + 1,30g/litre

Cryofibrinogène : + 0,70g/litre

Le test de Sia est négatif

Les protides totaux sont à 57g/litre

L'immunoélectrophorèse pratiquée au Centre de Transfusion sanguine met en évidence une "dysglobulinémie du type IgG cryoglobuline".

L'examen électrophorétique et immunochimique des protéines plasmatiques révèle que "le précipité obtenu à + 4°C, lavé 3 fois à + 4°C et redissout dans l'eau

physiologique se montre constitué par une IgG globuline pure (absence d'IgM et d'IgA dans le précipité), mais possédant les deux types de chaînes légères Kappa et Lambda. Il s'agit donc d'une cryoglobuline polyclonale".

Par ailleurs, la vitesse de sédimentation est augmentée à 50 à la première heure, 85 à la deuxième heure.

La numération formule sanguine est normale en dehors d'une anémie discrète à 3.500.000 globules rouges.

Sur le plan thérapeutique, un traitement cortisonique intensif, par voie intramusculaire (soludécadron, 4 ampoules de 4mg de dexaméthasone par jour) ferme les ulcères en 8 jours, et fait presque complètement disparaître le purpura et les douleurs.

Mais ces fortes doses de corticoïdes sont mal tolérées, s'accompagnent de diarrhées, de "sensations bizarres" au niveau de l'abdomen, et de nausées ou même de vomissements à la station debout. Une tentative pour abaisser ces doses, se traduit par la réapparition du purpura et de douleurs intolérables au niveau des zones antérieurement atteintes par la nécrose. Ces douleurs sont intenses, au point de nécessiter des injections quotidiennes de morphine.

Nous tentons alors de substituer un traitement immuno-suppresseur au traitement cortisonique, en nous adressant au chlorambucil (chloraminophène) prescrit à la dose de 4 comprimés (0,008 g) par jour. L'effet est excellent, tant sur le plan local que sur le plan général : les crises douloureuses s'espacent progressivement, le purpura diminue, puis disparaît complètement ; l'aspect de la malade s'améliore, elle reprend forces et appétit.

Malheureusement, 3 semaines après le début du traitement survient une complication qu'on ne peut guère imputer à celui-ci : l'apparition brutale d'une tachyarythmie. On adjoint au traitement par le chlorambucil, un digitalique (acynalide) et un diurétique mercuriel.

Depuis lors, l'état de la malade s'améliore progressivement. Trois mois après l'institution du traitement immuno-suppresseur, le bilan est le suivant :

- l'état cutané est excellent. Pas de purpura. Pigmentation résiduelle, type dermite ocre. Parfois oedème transitoire des pieds (qui semble d'ailleurs davantage relever de l'état cardiaque). Rarement des douleurs nocturnes dont l'origine dysglobulinique est indiscutable, car elles ne surviennent que lorsque la malade ne dort pas et s'agite.

- l'état cardiaque s'est amélioré. La malade qui était grabataire, circule dans son appartement et fait preuve d'une énergie redoutable pour son entourage.

- sur le plan biologique :

. La numération formule sanguine montre la persistance d'une anémie discrète à 3.800.000 globules rouges, 7.400 globules blancs avec une formule sensiblement normale.

. La vitesse de sédimentation reste élevée à 50 à la première heure et 85 à la deuxième heure.

. Absence de cryoglobuline et de cryofibrinogène..

- . Une protidémie qui reste à 60 g/litre.
- . A l'électrophorèse, une augmentation persistante des α_2 globulines, mais non des γ globulines.
- . A l'immunoélectrophorèse, aspect de sérum normal, disparition de l'IgG cryoglobuline.
- . Le test au latex est positif (++).
- . La réaction de WAALER ROSE est positive au 1/64.
- . Le myélogramme est strictement normal.
- . Les examens sérologiques sont négatifs.
- . Enfin, l'urée sanguine qui était passée de 0,60 g/l à 1,05 g/l se situe entre 0,70 g/l et 0,90 g/l, élément de mauvais pronostic signant une atteinte rénale.

Au total, cette observation montre :

- 1°) Une cryoglobulinémie associée à une cryofibrinogénémie, ayant donné des manifestations cutanées à type de purpura, de nécrose ischémique cutanée avec douleurs intolérables et de phénomènes de Raynaud.
- 2°) Cette cryoglobulinémie s'est présentée au début sous l'aspect clinique d'un trisyndrome de GOUGEROT typique.
- 3°) Les manifestations cutanées de la cryoglobulinémie ne paraissent pas liées au froid.

4°) Sur le plan biologique :

- la cryoglobuline était associée à une cryofibrinogénémie.
- elle était polyclonale du type IgG, mais comportait à la fois des chaînes légères Kappa et Lambda.

5°) Les recherches étiologiques ont permis d'éliminer les diagnostics de myélome, de cancer digestif, rectal, de cirrhose hépatique étendue, et de collagénose.

Reste le problème des suppurations chroniques et peut être de l'amylose, sur lequel nous reviendrons.

6°) Sur le plan thérapeutique, les manifestations cutanées n'ont cédé que pendant un bref moment à des doses élevées de corticoïdes. Elles ont cédé de façon beaucoup plus durable à un traitement immuno-suppresseur par le chlorambucil, avec disparition de la cryoglobuline et du cryofibrinogène sérique précédemment isolés.

OBSERVATION 111

Cryoglobulinémie avec présence d'IgG globuline monoclonale.

Madame C... Marie Louise est âgée de 67 ans, lorsqu'elle consulte pour la première fois en mars 1968.

Le début des troubles remonte à septembre 1967, date à laquelle apparaissent des lésions cutanées transitoires, siégeant à la face dorsale des doigts et, durant au maximum 8 jours. Les éléments sont formés de petites papules blanchâtres et surviennent essentiellement par poussées.

Au cours de l'hiver, à partir de novembre 1967, la malade signale l'apparition de lésions tout d'abord érythémateuses, prurigineuses et douloureuses de 3 à 5 millimètres de diamètre, siégeant uniquement à la jambe droite : face postérieure et tiers inférieur et face externe du mollet, évoluant d'une façon très lente et aboutissant à des cicatrices déprimées, sans aucune suppuration. Plusieurs poussées surviennent au cours de l'hiver et la malade remarque leur apparition à chaque fois qu'elle fait un séjour à la campagne, celui-ci étant souvent de courte durée.

On ne note pas de phénomènes de dysidrose entretiens.

12

En mars 1968, lors de sa première consultation, il existe à la face postérieure de la jambe droite :

- des lésions échyмотiques de 3 à 5 millimètres de diamètre, à contours déchiquetés.
- des lésions correspondant à des cicatrices déprimées.

Le diagnostic alors évoqué est celui d'allergides nécrotiques, la malade prenant fréquemment un laxatif contenant de la phénolphthaléine. Une N F S pratiquée révélait : 3.650.000 GR, 8.200 GB avec 32 % de PN, 1 % de PE, 59 % de lymphocytes et 8 % de monocytes. La VS était à 78 à la première heure, 95 à la deuxième heure.

La malade est alors mise à l'oracilline 1 million par jour et collagénan : 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

L'absence d'amélioration sous traitement fait prescrire à partir du 5 mai : Betnésol soluble à doses dégressives et T.A.O. : 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

- Début juillet, la malade est en excellent état général, les lésions sont en voie de cicatrisation.

- Vers fin juillet, la malade signale une petite rechute qui entraîne la reprise du Betnésol.

- La malade est revue en novembre 1968 pour une nouvelle poussée et elle signale la survenue depuis la fin de l'été de deux petites poussées s'étant accompagnées de fièvre à 39°.

A l'examen, on trouve :

- sur la face postérieure des jambes, des macules purpuriques à tendance nécrotique.
- sur la face interne des pieds, un réseau livédoïde.
- sur les doigts, des coussinets érythémato-squameux à évolution spontanément régressive.
- sur la joue droite, un oedème rosé formant un bourrelet bien limité.

Des examens complémentaires sont pratiqués :

NFS : 3.780.000 GR, 8.000 GB avec 48 % de PN,
3 % de PE, 7 % de lymphocytes et 42 % de monocytes.
La VS est à 40 et 69.

L'électrophorèse des protéines :

Albumine	:	32,4 g/l
Globuline	:	37,5 g/l
	1 α	2,7 g/l
	2 α	5,6 g/l
	β	7,9 g/l
	γ	21,3 g/l

Recherche de cryoglobuline positive.

- La malade est hospitalisée dans le service le 9 décembre 1968 pour bilan. Elle est en bon état général, apyrétique.

Les signes cutanés siègent uniquement au niveau de la jambe droite :

- au tiers inférieur et face postérieure, au dessous du tendon d'Achille ; il existe plusieurs cicatrices étagées, grossièrement arrondies, déprimées et pigmentées, non infiltrées à limite peu nette, absolument indolores.
- à la face interne de la jambe, deux autres macules, l'une au tiers supérieur du mollet, l'autre au tiers moyen identiques à celles décrites ci-avant.
- légèrement en avant de la malléole externe un élément érythémateux centré par une croûte squame, différent selon la malade ; des lésions présentées antérieurement.

Une biopsie faite au niveau de cet élément montre "d'intenses capillarités dermiques à type de péri et d'endocapillarité. Mais on observe, sur une des limites de la coupe, une zone nécrotique d'aspect indécis" (Dr. PACOT).

Il n'existe aucun autre signe cutané, en particulier pas de syndrome de RAYNAUD.

Le reste de l'examen clinique est strictement normal.

Sur le plan biologique :

- Numération formule sanguine : 3.430.000 globules rouges, 6.800 globules blancs avec formule leucocytaire normale.

- Vitesse de sédimentation à 46 à la première heure, et 80 à la deuxième heure.
- Glycémie et urée sanguines normales.
- Electrophorèse :

- Protides totaux	64,5 g/l
- Albumine	38 g/l
- Globuline	26,5 g/l

α 1 : 2 g/l

α 2 : 3,5 g/l

β : 7,5 g/l

γ : 13,5 g/l

Présence d'une cryoglobuline.

- Immunoélectrophorèse : Pic étroit dans la région des $\beta_2 \gamma$ globulines. Présence d'IgG globuline monoclonale de mobilité électrophorétique relativement lente. A noter que les IgA et les IgM globulines sont normales voire augmentées. Les autres fractions protéïques révélées par les immunsérums en particulier les β_1 A globuline sont sensiblement normales.

- Etude électrophorétique et immunochimique : La cryoglobuline est uniquement composée d'IgG globuline de type Kappa.

Au point de vue recherche étiologique :

- Le myélogramme ne montre pas de réaction plasmocytaire.
- La radiographie thoracique est normale.
- Les examens radiographiques et endoscopiques du tube digestif sont normaux.

- Enfin, l'examen gynécologique ne révèle aucun signe faisant penser à une néoplasie, mais les frottis vaginaux pratiqués systématiquement révèlent des frottis classe V.
- Une hystérographie s'avère strictement normale.

La malade quitte le service le 19 décembre 1968 et continue à être suivie en consultation.

En février 1969, elle subit une hystérectomie totale dont l'histologie de la pièce révèle un petit carcinome intraépithélial.

En juillet 1970, la malade est revue pour un bilan de sa maladie.

Au point de vue clinique, l'intolérance au froid persiste, se manifestant par une cyanose des cuisses qui deviennent douloureuses et sont le siège de petites lésions nécrotiques. Une érythrocyanose du visage apparaît dès que la température se refroidit et la malade se plaint de démangeaisons lorsqu'elle trempe ses mains dans l'eau froide.

A signaler, l'apparition d'un syndrome articulaire, survenant au froid et se traduisant par des douleurs des chevilles et des poignets essentiellement.

Tous ces troubles surviennent pour des froids moins intenses et les poussées deviennent plus fréquentes qu'auparavant. Lorsqu'il fait chaud, la malade ne ressent absolument aucun symptôme.

A l'examen, il subsiste des cicatrices pigmentées d'anciennes lésions nécrotiques, et on note quelques taches purpuriques au niveau des membres inférieurs.

A noter la présence de petits nodules sous-cutanés non douloureux, siégeant sur le bord externe de la main.

Au point de vue thérapeutique, la malade ne prend rien en dehors de l'aspirine qui soulage ses douleurs articulaires.

Le bilan biologique est le suivant :

- La numération formule sanguine montre une légère anémie à 3.100.000 globules rouges, 7.050 globules blancs avec 36 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, pas de basophiles, 58 % de lymphocytes et 3 % de monocytes.

- La vitesse de sédimentation est à 83 à la première heure, 112 à la deuxième heure.

- L'étude électrophorétique et immunoélectrophorétique restent inchangées, montrant toujours la persistance d'une IgG globuline monoclonale. L'IgA et l'IgM sont normales.

- La cryoglobuline de type Kappa précipite à la température de 18°. Son taux est environ de 4mg/ml.

- L'ultracentrifugation du sérum total réchauffé montre une augmentation de la fraction 7 S.

- La recherche du facteur rhumatoïde et du complément est négative.

- Enfin, il n'existe pas de pyroglobuline..

Au point de vue rénal, la clearance de l'urée est à 43 % et la clearance à la créatinine de 71 ml par minute, signant une atteinte rénale certaine.

Par ailleurs, le bilan gynécologique est strictement normal.

En résumé, cette observation montre :

1°) Une cryoglobulinémie s'étant manifestée par des signes cutanés typiques : éléments érythémateux et douloureux évoluant vers une cicatrisation atrophique, macules purpuriques à tendance nécrotique, réseau livédoïde.

2°) Toutes ces manifestations sont nettement influencées par le froid en remarquant l'évolution particulière des troubles survenant pour des froids de plus en plus légers.

3°) La découverte d'une IgG globuline monoclonale de type uniquement Kappa.

4°) Le problème étiologique qui reste entier, la découverte d'un carcinome intraépithélial ne pouvant être qu'une coïncidence due à une recherche systématique. Il semble actuellement qu'un myélome puisse être éliminé car les globulines IgA et IgM sont normales, mais seule l'évolution permettra de résoudre ce problème.

5°) Enfin, un problème thérapeutique immédiat étant donné la découverte d'une atteinte rénale relativement importante aggravant singulièrement le pronostic de la maladie et faisant discuter la nécessité d'une ponction biopsie rénale.

OBSERVATION IV

Purpura des membres inférieurs à rechute, avec cryoglobulinémie essentielle transitoire.

Monsieur O... Mohamed, originaire d'Algérie, âgé de 34 ans, est hospitalisé dans notre service le 12 septembre 1969 pour un purpura des membres inférieurs.

Le début de sa maladie remonte à 1966, date à laquelle surviennent pour la première fois, des douleurs au niveau des jambes, à type de brûlures, suivies de l'apparition de taches purpuriques pétéchiiales, localisées aux jambes, et disparaissant très rapidement en une huitaine de jours.

Depuis cette première atteinte, de nombreuses poussées identiques se succèdent, brèves, toujours précédées de douleurs, entrecoupées de rémissions de durée variable.

La dernière poussée survient le 11 septembre, précédée, la veille, de douleurs au niveau des deux jambes.

A son entrée, les douleurs ont disparu, il existe au niveau des jambes et des pieds des éléments purpuriques de type pétéchial.

L'examen clinique est, par ailleurs, strictement normal.

Il est à noter que les manifestations cutanées n'étaient que peu influencées par le froid.

Le purpura a d'abord été considéré comme un purpura rhumatoïde, mais l'absence d'angines à répétition, de douleurs strictement articulaires, et de modifications urinaires devait orienter vers la recherche d'une autre étiologie. Des examens complémentaires sont pratiqués avec les résultats suivants :

- Numération formule sanguine quasiment normale.
- Vitesse de sédimentation à 19 à la première heure, 47 à la deuxième heure ; urée et glycémie normales.
- Une recherche systématique de cryoglobuline est positive à 2 reprises : les 15 et 19 septembre 1969.
- L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse montrent une augmentation modérée des α_2 globulines sans pic protéique étroit et une augmentation modérée des IgG globulines.

La recherche d'une étiologie susceptible d'expliquer la cryoglobulinémie s'avère entièrement négative : les différents examens pratiqués dont le myélogramme sont strictement normaux.

L'évolution s'est faite vers la régression progressive et parallèle des signes cliniques et biologiques. Les éléments purpuriques ont disparu rapidement et conjointement ; la cryoglobulinémie ne fut pas retrouvée.

Il n'a pas été possible dans ces conditions de rechercher le poids moléculaire de la cryoglobuline, ni de procéder à une analyse immunoélectrophorétique à froid.

En résumé, il s'agit d'une cryoglobulinémie essentielle, transitoire s'étant manifestée uniquement par un purpura des membres inférieurs. Il est à noter que la seule particularité chimique ou immunologique de la cryoglobuline fut la précipitation à basse température et que, dans ce cas, le taux des cryoglobulines est susceptible de fortes variations quantitatives lors des examens successifs.

Cette observation montre que dans des cas bénins comme celui-ci, on peut assister à une disparition complète de la cryoglobulinémie en dehors des poussées.

OBSERVATION V

Cryoglobulinémie mixte IgG et IgA

Cette malade fut d'abord hospitalisée dans notre service, puis transférée dans le service du Professeur Jean BERNARD : nous le remercions de nous avoir permis de prendre connaissance du dossier d'hospitalisation dans son service et d'en faire état à l'occasion de ce travail.

Mme R... Marcelle, âgée de 50 ans est hospitalisée en urgence dans notre service le 27 décembre 1969.

En fait, la poussée de la maladie qui l'amène à consulter a débuté le 5 décembre 1969 par l'apparition au niveau du membre inférieur gauche, de petites vésicules qui secondairement se nécrosent au niveau de leur base d'infiltration, tandis qu'elles se remplissent d'une sérosité sanglante. Puis se forme une pustule évoluant enfin vers une ulcération, cause de saignements, qui cicatrisera à la longue en laissant une macropapule violacée. Chaque élément mesure 0,5 à 1 cm de diamètre.

Très rapidement, cette atteinte cutanée s'étend au tronc et aux membres supérieurs, touchant peu le visage, mais n'épargnant pas le cuir chevelu.

Juste avant l'hospitalisation, apparaît une érythrocyanose du nez et des joues, très nettement accentuée par le froid ;

Ce sont ces deux manifestations évoluant avec climat fébrile (38°) dont on retrouve nettement l'influence de la température pour la seconde, (pour l'autre, elle ne peut être précisée que pour les premiers éléments du membre inférieur gauche) qui attirent l'attention et justifient l'hospitalisation d'urgence.

Dans les antécédents de la malade, on retrouve :

1°) une ichtyose datant depuis l'enfance, respectant aisselle, coude, paume des mains, visage.

2°) une maladie de Darier dont la première poussées bulleuse remonte à juillet 1939, se généralisant en décembre 1969 à partir d'une localisation des flancs persistante.

3°) un syndrome de Raynaud existant depuis 10 ans, prédominant au membre supérieur droit.

A l'entrée de la malade dans le service, en plus des éléments cutanés déjà signalés, on retrouve un piqueté purpurique des membres inférieurs, une hyperkératose plantaire diffuse en nappe, un fond généralisé de kératose folliculaire intense au membre inférieur confluant en nappe et donnant une pigmentation ocre réticulée moins intense et en éléments mieux séparés au membre supérieur et au tronc.

Enfin, le reste de l'examen est négatif en dehors de la découverte d'une masse mollassse à la partie interne de l'hypochondre gauche (rate ?).

Dès le début de l'hospitalisation, notre attention est immédiatement attirée par le fait que les prises de sang s'avèrent impossibles, le sang se coagulant très rapidement, même sous anticoagulant.

Ce phénomène nous fait rechercher d'emblée une cryoglobulinémie qui est positive et massive, supérieure à 30 g par litre.

Le 31 décembre 1970, la malade est transférée dans le service du Professeur Jean BERNARD où un traitement par plasmaphérèse est immédiatement institué et Mme R... maintenue dans une ambiance thermique supérieure à 37°C, température à laquelle toutes les explorations vont être faites, étant donné que la cryogélification se fait à une température supérieure à 30°C.

Les premiers examens complémentaires montrent une protidémie probablement supérieure à 100g/l avec présence d'une paraprotéïnémie de type IgA. La vitesse de sédimentation est à 60 à la première heure et 105 à la deuxième heure.

Sur le plan hématologique, on note une anémie à 2.400.000 GR, une leucocytose à 14.000 GB avec 66 % de P.N., une discrète myélémie à 2 %, les plaquettes sont normales, le myélogramme de richesse normale montre la présence d'une plasmocytose médullaire à 17 % et l'existence de nids de plasmocytes.

La ponction d'un ganglion axillaire est normale.

La biopsie de moëlle montre une moëlle d'aspect sensiblement normal.

L'hémostase n'objective qu'une fragilité capillaire.

Sur le plan protidique, en plus de l'hyperprotidémie à 96g et de la cryoglobulinémie à 30 g/l, il existe un pic en zone β et une élévation des gammaglobulines.

L'immunoélectrophorèse montre une IgA monoclonale et une très importante augmentation des IgG ; les autres fractions protidiques sont pratiquement normales.

Les premières tentatives de fractionnement de la cryoglobuline semblent montrer sa nature mixte, constituée d'IgA monoclonale et d'IgG.

Dans les urines, on note la présence β_1 et β_2 globulines.

En immunoélectrophorèse, un pic d'IgA est retrouvé mais pas de protéine de Bence Jones : aucune cryoprécipitation n'est observée dans les urines.

En immunofluorescence de la moëlle, il existe une infiltration modérée par des plasmocytes.

La recherche d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde est négative.

Sur le plan rénal : présence d'une hématurie anormale à 28.000 hématies par minute.

L'étude des clearances montre une réduction d'environ 40 % des clearances de l'urée et de la créatinine.

Une biopsie rénale étudiée au microscope optique ne montre que des lésions discrètes : fibres élastiques au niveau des artères, dépôts hydriques dans les capillaires pré et juxta glomérulaire, petit oedème en foyer de l'intersticiium et présence de vacuoles intratubulaires. Il n'est constaté aucune lésion significative.

Sur le plan immunologique : le latex et le Waler Rose sont négatifs, le taux du complément est abaissé à 14,80 U par ml. Les examens immunohématologiques sont normaux. Le taux des antistreptolysines, anticorps antistaphylococciques et anticorps antipoliomyélitiques est normal.

Les examens du squelette ne montrent pas d'anomalies radiologiques.

Le transit gastro-duodéal, le transit du grêle et le lavement baryté sont normaux.

Enfin, une scintigraphie splénique est faite qui montre l'existence d'une rate à peine augmentée de volume, verticalisée, reportée en dehors, par une masse arrondie avascularisée de siège hilare pancréatique ou rétropéritonéal.

L'évolution de la maladie a été particulière. Dans un premier temps, des plasmaphérèses ont été faites dont le volume total fut de 17 litres et qui ont permis d'améliorer l'état clinique de la malade.

Les lésions cutanées diffuses persistent mais aucun élément nouveau n'est venu se surajouter aux éléments plus anciens, ulcéro-nécrotiques qui sont en voie de cicatrisation. Le reste de l'examen clinique reste pauvre.

Un traitement par le Melphalan est institué dès le 5 janvier 1970 à la dose de 4mg par jour et, dès l'apparition d'une leucopénie modérée, à la dose d'entretien de 2mg tous les deux jours.

La protidémie faite le 9 janvier 1970 est à 75g et la formation de cryoglobuline n'apparaît pas à la température de 20°.

Une première tentative de sortie de la malade à cette température aboutit à la réapparition de lésions cutanées dont l'évolution et le type sont strictement semblables à celles qui avaient été notées avant.

A partir du 17 février 1970, les sorties à la température normale sont bien tolérées, et les manifestations cutanées paraissent à peu près stables.

La protidémie faite le 19 février 1970 est à 68g/l, le pic d'IgA persiste, mais le taux des IgG a nettement diminué.

Mme R.... quitte l'hôpital le 21 février 1970.

Il est à noter que le fils de cette malade a été vu au cours de l'hospitalisation de sa mère pour un syndrome de Raynaud, mais qu'aucune anomalie sérique n'a été constatée chez lui.

La malade est revue le 2 mars 1970 par le Docteur CLAUVEL qui constate à l'examen une simple rougeur de la face, la persistance de lésions légèrement infiltrées sur les jambes : la malade n'a pas fait de nouvelles poussées cutanées.

A l'examen : en dehors de l'ichtyose et de la maladie de Darier, il existe des lésions de purpura persistantes, mais pas de lésions nécrotiques ni de syndrome de Raynaud.

Au point de vue biologique : la N.F.S. montre 3.900.000 GR, 3.000 GB avec 76 % de PN, 1 % de PB, 16 % de lymphocytes, 10 % de monocytes, les plaquettes sont à 260.000. La moëlle révèle 2 % de plasmocytes.

La malade prend depuis sa sortie un comprimé de Melphalan 1 jour sur 3.

En résumé : Cette observation présente de multiples aspects de cryoglobulinémie :

1°) Elle s'exteriorise de façon dramatique au début par des manifestations cutanées étendues : à type de purpura, d'érythrocyanose du visage, de lésions ulcéro-nécrotiques nettement influencées par le froid. Leur évolution se fait en deux temps :

- d'abord tant que la température ambiante est à 37°, elles vont rétrocéder rapidement.
- puis alors que le cryoprécipité ne se forme plus in vitro qu'à 4°C, les lésions réapparaissent après une exposition à 19°C.

Cette première constatation amène à se demander si au niveau de la peau un des deux constituants de cette cryoglobuline n'est pas à l'état de précipité.

2°) Il s'agit d'une cryoglobulinémie mixte d'un type rarement rencontré : IgG et IgA. La très forte augmentation des IgG constatée en première analyse a pu faire discuter le premier diagnostic de myélome qui avait été proposé.

3°) Le problème de l'étiologie n'est pas encore résolu, seule l'évolution permettra probablement de conclure.

Observ.	Age	Sensibilité au froid	Tendance à hémorragique	Purpura	Acrocyanose	Ulcérations de néorotiques	Urticaire	Autres signes dermatologiques
I	43 H	+	+	+		+		Réseau de pigmentation brunâtre Dermite lividoïde Papulette lichenoïdes
II	70 F	+		+	+	+		Trisymptôme de Gougerot Oedème Dermite cre
III	67 F	+		+		+		Réseau lividoïde Allergies nodulaires Pigmentation résiduelle
IV	34 H			+				
V	50 F	+		+	+	+		Erythrocyanose du visage

2ème PARTIE

R E V U E G E N E R A L E

1 - CIRCONSTANCES D'APPARITION

1. - FREQUENCE GLOBALE DES CRYOGLOBULINEMIES.

Elle est très difficile à évaluer et certainement méconnue pour plusieurs raisons :

- d'une part, il est certain qu'un grand nombre de formes latentes, à expression purement biologiques, passent le plus souvent inaperçues.
- d'autre part, certaines cryoglobulinémies s'accompagnant de manifestations cliniques non caractéristiques peuvent très bien être méconnues, surtout si une recherche biologique systématique d'une cryoglobulinémie n'est pas demandée.

En effet, une précipitation lente du sérum, demandant plus de 24 heures à 4°, peut être aisément ignorée.

Néanmoins, il semble que la fréquence réelle des cryoglobulinémies soit assez faible. REVOL et CREYSSSEL ont essayé de l'évaluer par rapport aux diverses paraprotéinémies détectées ou étudiées dans un laboratoire de biochimie d'un ensemble hospitalier ; sur environ 60.000 études électrophorétiques provenant de toutes les spécialités, plusieurs centaines de paraprotéinémies diverses ont été décelées, dont 4 ou 500 myélomes, plus de 100 macroglobulinémies et seulement 30 cryoglobulinémies. C'est donc dire la relative rareté de cette anomalie.

2. - FREQUENCE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES.

Elle est très difficile à évaluer globalement pour les cryoglobulinémies symptomatiques et essentielles car dans ces dernières, la part des manifestations cutanées due effectivement à la cryoglobuline est parfois impossible à définir.

En outre, on peut dire d'une façon générale que la fréquence des signes cutanés au cours des cryoglobulinémies semble particulièrement importante par rapport aux autres symptômes cliniques.

Sur 7 cas observés par CROIZAT et Coll. dont un cas certain et un cas douteux de forme essentielle, les autres étant symptomatiques, il n'est noté que 3 cas ne présentant pas de manifestations cutanées.

Les 12 cas observés par FARMER et Coll. dont 3 de cryoglobulinémie essentielle présentent tous des manifestations cutanées.

La fréquence des signes cutanés au cours des cryoglobulinémies essentielles est plus facile à définir, car ces derniers sont pratiquement toujours la traduction de la présence de la cryoglobuline dans le sérum.

Sur 14 cas de cryoglobulinémies essentielles rassemblées par HARMEL - TOURNEUR et KALIS dans la littérature, un seul cas ne présente aucune manifestation cutanée.

Le plus souvent, dans ces cas de cryoglobulinémie essentielle, ce sont les manifestations cutanées qui permettent de découvrir la cryoglobuline.

On peut estimer que les signes cutanés au cours des cryoglobulinémies essentielles sont très fréquents pour ne pas dire constants.

3. - CONDITIONS D'AGE ET DE SEXE.

On considère généralement que les cryoglobulinémies se rencontrent avec une fréquence sensiblement égale chez l'homme et chez la femme : neuf hommes et huit femmes dans une étude de 17 cas par REVOL et CREYSSEL, trois femmes et deux hommes dans notre étude personnelle de 5 cas.

Cependant, MELTZER et FRANKLIN signalent dans leur étude de 29 cas, une prédominance marquée des femmes au cours de certains purpuras cryoglobulinémiques graves.

Le plus souvent, l'affection est découverte dans la deuxième partie de la vie. La moyenne d'âge se situe généralement entre 50 et 60 ans, avec plusieurs cas chez l'adulte jeune s'échelonnant jusqu'à un âge très avancé : 28 à 80 ans pour MELTZER et FRANKLIN avec moyenne vers 60 ans, 39 à 76 ans pour REVOL et CREYSSEL avec moyenne de 60 ans, 33 à 77 ans pour GADDY et PAUWELL qui rapportent en outre une observation chez un homme de 85 ans ; 34 à 70 ans avec moyenne de 53 ans dans nos observations personnelles.

Cependant, depuis l'observation de cryoglobulinémie essentielle décrite par DICK et BEESTRA en 1959 chez un enfant de 3 ans, ont été publiés quelques cas essentiels et plus de 50 cas de cryoglobulinémie secondaire de l'enfant. Le plus souvent, les cryoglobulinémies de l'enfant sont latentes, de découverte purement biologique.

Une observation de SITOMER et Coll. décrivant une cryoglobulinémie chez un homme âgé de 75 ans, et deux de ses trois fils, peut faire envisager l'existence de formes héréditaires et poser le problème d'une éventuelle affection moléculaire héréditaire ?

4. - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.

La présence d'une cryoglobuline peut être découverte dans plusieurs circonstances. Nous en retiendrons cinq principales dont plusieurs d'entre elles nous ont été inspirées par nos observations personnelles.

- Tout d'abord, il peut s'agir d'une recherche systématique au cours d'états pathologiques variés : telle une maladie déjà diagnostiquée dont on connaît l'association fréquente à une cryoglobulinémie, ou bien lorsque la recherche est orientée :
 - soit par la découverte d'une vitesse de sédimentation très accélérée et surtout d'une grande variabilité d'un jour à l'autre et à des températures différentes ;

- soit par l'existence de signes cliniques apparaissant au froid, au cours d'une grande dysglobulinémie ou d'une paraprotéinémie.
- Fréquemment, la recherche d'une cryoglobuline dans le sérum est demandée devant certaines manifestations dermatologiques typiques et fortement évocatrices d'une cryoglobulinémie ; plus particulièrement si la topographie est caractéristique et si le rôle du froid est retrouvé, bien qu'il ne soit nullement obligatoire. C'est le cas notamment pour trois de nos observations (II - III - IV).
- Dans d'autres cas, l'attention est attirée par certaines manifestations cliniques dont le seul caractère constamment retrouvé est l'apparition ou l'aggravation au froid, comme dans notre première observation ou de nombreux diagnostics avaient été évoqués, avant de prendre en considération l'influence du froid particulièrement nette sur la symptomatologie clinique.
- Parfois, c'est ~~par~~ hasard, au cours d'examens de routine, tels qu'ils sont pratiqués systématiquement en milieu hospitalier ou bien à l'occasion d'un groupage sanguin ou de quelque autre prélèvement sanguin, que l'on évoque la présence d'une cryoglobulinémie dans le sérum. En effet, tantôt le sang se coagule très rapidement dans le tube, soit immédiatement, soit à la suite du transport au laboratoire, tout particulièrement si la température extérieure est basse, tantôt la prise de sang s'avère impossible.

Dans l'observation V, l'attention fut immédiatement attirée par ce phénomène qui fit rechercher d'emblée une cryoglobulinémie.

- Enfin, une dernière circonstance est à envisager depuis la mise en évidence par Monsieur DUPERRAT de signes histologiques caractéristiques des cryoglobulinémies.

Un malade présente une dermatose non identifiée cliniquement : une biopsie est alors demandée dont l'histologie révèle des lésions typiques qui permettent d'évoquer le diagnostic de cryoglobulinémie.

BRUN et Coll. et BUREAU et Coll. ont publié chacun une belle observation dans laquelle l'histologie seule a permis de suspecter l'existence d'une cryoglobuline dans le sérum de leurs malades.

1. - SIGNES CLINIQUES.

GENERALITES

Le polymorphisme des manifestations cliniques est très grand, celles-ci pouvant apparaître sous des apparences très variées ; tantôt avec une expression à minima, tantôt au contraire avec des désordres physiopathologiques importants, voire graves.

Malgré le nombre important de cas publiés concernant cette question, il n'est pas possible actuellement de donner une explication satisfaisante à la présence ou non de signes cliniques.

Il ne semble pas maintenant que le taux de la cryoglobuline puisse être considéré comme un facteur essentiel, intervenant dans la genèse des signes cliniques (RITZMANN et Coll.).

FARMER rapporte 12 cas tous très riches en signes cliniques, alors que la concentration en cryoglobuline varie entre 300 mg % et 7 g %.

SELIGMANN signale par ailleurs, qu'il est très troublant de constater quelquefois une absence totale de parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline retrouvée dans le sérum. Des cryoglobulines minimales peuvent s'accompagner d'un

tableau clinique riche, et inversement, une cryoglobulinémie importante est parfois découverte tout à fait fortuitement. De nombreux exemples sont décrits dans la littérature concernant cette absence de parallélisme entre signes cliniques et taux. (WASASTJERNA - COSTANZI et COLTMAN - MACKAY et Coll. - KALDOR, TOROK et BIRO).

Par contre, il semble bien, d'après l'étude de MELTZER et FRANKLIN, portant sur 29 malades, que le facteur le plus important soit la température à laquelle débute la précipitation.

Sur leurs 29 malades, 12 comportaient des cryoglobulines mixtes. Dans 11 sur 12, la cryoprécipitation commençait vers 25 ou 30°. Tous comportaient des manifestations cliniques sévères.

Ils soulignent également qu'au delà de 2g %, il devient difficile de dire si les signes cliniques observés sont liés à l'hyperviscosité, ou secondaires à la cryoglobuline.

COSTANZI et COLTMANN ont également insisté à propos de leurs observations sur ce rôle prédominant de la température de précipitation sur la symptomatologie clinique.

L'importance de ce véritable seuil de révélation thermique nous amène à parler du rôle du froid, aussi bien sur la symptomatologie fonctionnelle que sur les manifestations cliniques.

En fait, si sa fréquence est très grande dans

le déclenchement des troubles, le rôle du froid est loin d'être constamment retrouvé. En effet, notons que toute la pathologie cutanée au froid est loin d'être toujours liée à une cryoglobulinémie et, réciproquement certaines cryoglobulinémies s'accompagnent souvent de lésions non influencées par la température extérieure.

Néanmoins, l'influence du froid est indéniable et mérite d'être prise en considération, car très souvent, on se trouve devant des manifestations cliniques assez déconcertantes, dont le groupement n'aurait rien d'évocateur en soi, s'il ne subissait d'importantes variations avec les écarts de température, la plupart des malades accusant une sensibilité au froid, et étant unanimes pour attribuer au refroidissement même occasionnel, la majoration de leurs troubles.

Dans les 11 cas de cryoglobulinémie essentielle rassemblés par HARMEL - TOURNEUR et KALIS, tous présentent une sensibilité au froid.

Dans la statistique de BARR, sur 10 cas de cryoglobulinémie symptomatique, les auteurs le retrouvent 8 fois.

Devant cette fréquence, du rôle du froid, il est certain qu'il est justifié de rechercher une cryoglobulinémie lorsqu'on est en présence d'une pathologie au froid, car c'est un signe de grande valeur lorsqu'il est retrouvé, mais il n'en est pas toujours ainsi.

Sur plus de 200 cas de cryoglobulinémie rassemblés par CHARMOT et ANDRE, une trentaine de cas seulement témoignaient d'une sensibilité au froid.

En fait, il semble qu'il faille distinguer les cryoglobulinémies de découverte systématique au cours d'une hémopathie par exemple et les cryoglobulinémies que l'on découvre à l'occasion de manifestations cutanées. Il est certain que dans les cryoglobulinémies de découverte systématique, le rôle du froid est rarement retrouvé alors qu'il est fréquemment en cause dans nos observations dermatologiques favorisant le déclenchement des troubles cutanés ou les aggravant.

Dans nos 5 observations personnelles, le rôle du froid est indiscutable dans 3 cas (I, III et V), moins certain dans 1 autre (II), et nul dans l'observation IV.

Le froid peut agir quelque'en soit la nature, soit que les manifestations cutanées aient un rythme saisonnier avec prédominance hivernale, soit qu'un facteur occasionnel de refroidissement puisse être reconnu à leur origine : bain dans l'eau froide avec impossibilité de se changer immédiatement (NICOLAU), marche sous un vent froid (AUPAIX et LELOUP), voire même ingestion de boissons ou d'aliments glacés.

Par ailleurs, l'intolérance au froid peut également se manifester par une syndromatologie fonctionnelle variée : prurit, paresthésies et douleurs, tel le malade de RITZMANN qui présentait des engourdissements des pieds et des jambes lorsqu'il marchait pieds nus sur un plancher, ou un engourdissement de tout le corps lorsqu'il se trouvait sous une averse froide.

FAYOLLE réunit toutes ces différentes manifestations au froid, sous le terme "d'acromélose à frigore"

ou tous les degrés du dysfonctionnement vaso-moteur sont réalisés.

Ces manifestations déclenchées ou aggravées par le froid expliquent dans un certain nombre de cas, la topographie élective ou prédominante des lésions au niveau de certaines régions. En effet, le plus souvent, ce sont les régions découvertes, les extrémités, qui sont atteintes préférentiellement : membres inférieurs, orteils, doigts, oreilles, nez, comme nous avons pu le voir dans nos observations personnelles.

Ces localisations sont particulièrement fréquentes et doivent retenir l'attention. Cependant, c'est rare mais possible, il arrive que des lésions du tronc soient notées, ou bien aussi, une atteinte des muqueuses des lèvres ou de la cavité buccale.

Comme nous l'avons vu, les aspects cliniques sont très divers. Les signes cutanés les plus caractéristiques sont ceux déclenchés par le froid, mais il en existe également où le froid n'est pas le facteur déclenchant, survenant soit spontanément, soit après de la fatigue, un effort, ou simplement après un orthostatisme prolongé.

Nous décrirons successivement :

- le purpura,
- l'urticaire à frigore,
- les manifestations cutanées liées à un trouble circulatoire,
- les troubles trophiques,

- les troubles pigmentaires,
- les manifestations hémorragiques,

et enfin, nous citerons certaines lésions et tableaux dermatologiques complexes, rencontrés plus rarement au cours des cryoglobulinémies.

1°) LE PURPURA

C'est le symptôme essentiel, retrouvé dans presque toutes les observations. Il se place au premier plan des signes cutanés des cryoglobulinémies. Nous l'avons d'ailleurs retrouvé dans chacune de nos cinq observations personnelles.

Il peut prendre tous les types cliniques et toutes ses variétés peuvent se retrouver chez les mêmes malades successivement ou simultanément. (HARMEL - TOURNEUR et KALIS).

Néanmoins, il présente un certain nombre de caractères particuliers :

- il est le plus souvent pétéchial, se présentant habituellement sous forme de pétéchies rouges uniformes, disséminées sur les téguments ou formant un réseau purpurique à limite nette. Un aspect ecchymotique est plus rare.

- son intensité est variable : tantôt il est léger et fugace (Obs. IV), très souvent, il est extrêmement sévère (LERNER et WATSON, PELZIG, DUPERRAT).

- il prédomine le plus souvent au niveau des membres inférieurs (orteils, cou de pied, face antéro-interne des jambes), descendant souvent en nappe sous la plante du pied (HARMEL - TOURNEUR et KALIS). Mais, il peut atteindre d'autres régions (membres supérieurs et tronc) et en particulier les régions découvertes, exposées au froid, ou mal vascularisées : extrémités, main, cou, face (oreille et nez).

- il apparaît souvent d'une façon brutale et soudaine (EHRKE, DOKT et SAUGE).

- il récidive sans cesse ; s'atténuant l'été pour réapparaître ou s'intensifier en hiver ou au froid, évoluant par poussées successives. Il peut également n'être que peu influencé par le froid (THIVOLET, PELLERAT, MOULIN et JEANNEROT).

- il s'accompagne fréquemment d'un léger prurit (CHATARD et FAYOLLE) ou de légères douleurs (KUSKE), lors des poussées.

- c'est le plus souvent un purpura vasculaire pur, ne s'accompagnant d'aucun trouble de la crase sanguine, mais il arrive dans certaines cryoglobulinémies secondaires qu'une thrombopénie ou une macroglobulinémie puisse contribuer à son apparition.

- il prend parfois un caractère nécrotique assez particulier, pouvant se couvrir de lésions ulcéreuses ou gangréneuses : "l'éruption pétéchiiale était le siège de petites nécroses" (BRUN, FLEMBERG, THIERS). Plus rarement, il prend un aspect bulleux, des phlyctènes rouges sérohémorragiques succédant aux taches purpuriques.

- KUSKE a également décrit un purpura lichénoïde fait d'éléments purpuriques recouverts en partie de squames-croûtes, le quel s'associait à des bulles hémorragiques et à un début de nécrose.

- c'est souvent un purpura simplex, mais des hémorragies peuvent en enrichir le tableau et présenter une certaine gravité (MURATORE').

- il peut être isolé (obs. 1V) ou associé à d'autres signes cutanés variés ; en particulier, notons la fréquence d'un tableau identique ou se rapprochant du trisymptôme de GOUGEROT (Obs. 11).

- il s'efface le plus souvent en laissant des séquelles pigmentées qui ne sont en fait que des témoins de l'hémosidérose secondaire au purpura.

- MELTZER et FRANKLIN insistent particulièrement sur l'association, purpura et arthralgies qui doit faire rechercher systématiquement et soigneusement une cryoglobulinémie chez les sujets qui en sont atteints.

- enfin, histologiquement, il s'agit d'un purpura par capillarite. DUPERRAT souligne en particulier la turgescence de l'endothélium.

2°) L'URTICAIRE A FRIGORE.

La fréquence de l'urticaire à frigore peut être donnée par une statistique de COSTANZI et COLTMANN (1967), qui l'ont retrouvée dans 51 cas, sur les 431 cas de

cryoglobulinémies de type varié, décrits dans la littérature anglaise depuis 1941.

Personnellement, nous n'avons pas observé d'urticaire au froid chez nos malades.

- d'intensité variable, il est parfois léger (LERNER et WATSON, PELZIG), parfois à maxima (THORNE, STEINHARDT, FOHER).

- il se présente tantôt comme une poussée éruptive généralisée, tantôt comme des placards ortiés, tantôt, enfin, comme des éléments urticariens se surmontant de pétéchie (MEIERS).

- il siège le plus souvent dans les régions découvertes et exposées au froid, ou maintenues au contact du froid (habits mouillés, chaise métallique par exemple).

- il peut apparaître après l'ingestion de boissons glacées ou bien comme dans le cas de BERGOEND et Coll. après une transfusion de sang non réchauffé, qui a provoqué chez leur malade, l'apparition d'éléments papuleux lenticulaires légèrement érythémateux, disséminés, disparaissant en 24 heures.

- l'urticaire à frigore représente la manifestation-type de la réaction allergique à un agent physique.

- il peut être aisément reproduit par l'application d'un morceau de glace sur un territoire cutané ou

l'application sur la peau d'un jet de cryofluorane démontrant ainsi l'influence déclenchante du froid :

- . "l'application d'un morceau de glace sur la peau de notre malade fait apparaître une tache érythémateuse à bords infiltrés et provoque une sensation de brûlure au point de contact". (AUPAIX et LELOUP).
- . "chez notre malade, l'application d'un bloc de glace sur les téguments provoquait l'apparition de fines papules urticariennes". (NOBLE).
- . "l'application sur la peau d'un jet de cryofluorane entraîne l'apparition presque immédiate d'une papule urticarienne très peu prurigineuse qui mettra plus d'une semaine à disparaître. (THIVOLET, MOENE et PELLERAT).

- la nature allergique de l'urticaire à frigore a été soutenue pour la première fois par LEHNER en 1929, idée reprise depuis par de nombreux auteurs.

NICOLAU et BADANIOU ont fait une étude complète des manifestations cryoallergiques (urticaire au froid en particulier), à propos de 11 cas de cryoglobulinémie dont 7 appartenaient à l'urticaire à frigore, les autres présentant des manifestations cutanées diverses, provoquées par le froid.

Leurs conclusions sont intéressantes et significatives. Dans les 11 cas, l'épreuve de la réactivité du tégument au froid était positive. L'épreuve du transfert

passif des anticorps fut positive chez 6 des 7 malades atteints d'urticaire. Ils retrouvaient une diminution du taux du complément sérique chez 6 malades dont 4 avec urticaire à frigore, confirmant ainsi la nature allergique proprement dite des éruptions et désignant ces manifestations de cryosensibilisation sous le nom générique de cryoallergides.

La présence constante de cryoglobuline dans leurs 11 cas, leur fait émettre l'hypothèse, soit d'un conflit cryoallergique complexe, soit que la cryoglobuline représente le substratum antigenique, responsable de l'état de cryosensibilisation : réactogène de nature, protéique, modifié sous l'influence du froid. Notre maître M. DUPERRAT l'avait déjà montré en se basant sur l'existence de certaines altérations vasculaires qu'il avait constatées.

Nous rapprocherons de l'urticaire à frigore, toute une série de manifestations cutanées d'ordre allergique, survenant au cours des cryoglobulinémies.

- Parfois, il s'agit d'un simple prurit ou bien de prurigo démonstratif ou sans lésion apparente, type winter prurigo, qui apparaît comme une forme mineure de l'urticaire au froid, caractéristique par ses papules de petite taille, entourées d'un halo de vasoconstriction. (HEID et BASSET).

- Ailleurs, il s'agit d'érythème polymorphe ou d'eczéma d'intolérance.

- Enfin, l'on peut voir parfois, des macules ou des papules érythémateuses, difficiles à classer, tels ces placards de la face, de type érysipelateux, fugaces et récidivants décrits dans l'observation de HARVIER, TURIAF et DELBARRE.

- Nous citerons également l'oedème dans le cadre des manifestations allergiques. Il s'agit soit d'oedème de QUINCKE avec oedème de la glotte (NICOLAU et BEDANIOU), soit d'un simple gonflement des muqueuses buccales et labiales pouvant toucher les paupières inférieures et les oreilles, soit d'une dysphagie intense et régressive (THIVOLET, MOENE, PELLERAT).

- Tous ces troubles apparaissent après l'absorption de boissons froides (AUPAIX et LELOUP).

- Il peut s'agir encore d'oedème douloureux périarticulaires ou segmentaires.

Notons que si le facteur déclenchant de l'allergie est le plus souvent le froid, d'autres facteurs ont été également signalés : allergie médicamenteuse (HARVIER) ou digestive (FELDAKER).

Enfin, COSTANZI et COLTMAN ont étudié récemment les rapports qu'il pouvait y avoir entre l'urticaire à frigore et la cryoglobuline à propos d'un cas les associant. Ils ont pu obtenir un transfert passif de l'urticaire au froid, en utilisant le précipité au froid isolé d'une part, et la cryoprotéine dans le sérum entier d'autre part. Ils ont mis en évidence une dégranulation des mastocytes in vivo, secondaires à l'inoculation de

l'urticaire au froid chez le patient, ainsi qu'une dégranulation basophile, in vitro, induite par le cryoprécipité isolé. Ils concluent en dénonçant les rapports entre la stimulation au froid, la cryoprécipitation, la dégranulation des mastocytes, la sécrétion d'histamine et l'urticaire au froid.

3°) MANIFESTATIONS LIEES A UN TROUBLE CIRCULATOIRE.

Ici, encore, les troubles circulatoires sont les plus caractéristiques sinon les plus fréquents. L'influence du froid, même modéré y est en général assez nette et les localisations aux membres, aux extrémités, aux oreilles (helix, conque), au nez sont les plus fréquentes et les plus évocatrices.

Tous les aspects peuvent être réalisés, depuis les troubles circulatoires frustres, jusqu'aux troubles vasomoteurs paroxystiques avec au maximum l'évolution vers la gangrène sèche distale.

- Le syndrome de RAYNAUD en est le plus typique, mais, si bon nombre de cryoglobulinémies s'expriment cliniquement ainsi, certaines cryoglobulinémies peuvent ne jamais provoquer de syndrome de Raynaud, de même que de nombreux syndromes de Raynaud ne sont pas justifiés forcément par une cryoglobulinémie (SIGUIER et Coll.).

Ce syndrome de Raynaud est parfois caractéristique avec ses deux phases successives : syncopale puis asphyxique (WINTROBE et BUELL, THIERS et Coll., FARMER, COOPER et PASCUZZI, HARVIER, TURIAF et DELBARRE), mais

aussi très souvent atypique comme ce fût le cas pour notre observation 11 et de nombreuses autres observations de la littérature (AUPAIX et LELOUP, LINHARDT et Coll., BOLGERT, TABERNAT et TINTHOIN).

GORIN, JACOTOT, BUXTORF et BEAUMONT décrivent notamment à propos de leur malade, un syndrome ischémique du membre supérieur, se traduisant par un blanchiement et une perte de la sensibilité des quatre derniers doigts lors de l'exposition au froid.

L'application d'un morceau de glace sur la peau peut entraîner ici encore, l'apparition d'un syndrome de Raynaud à l'extrémité du membre (AUPAIX et LELOUP).

D'autres auteurs ont également signalé une alternance de lividités et de cyanoses circonscrites en zones, au niveau des doigts, des oreilles et du nez (HANSEN, ANDERSON, PLEMBERG, DI GUGLEIMO, BRASS).

Pour notre part, nous avons pu constater chez une de nos malades (Obs. V) qui présentait un syndrome de Raynaud depuis 10 ans, une érythrocyanose du nez et des joues, tout à fait particulière et évocatrice.

- L'acrocyanose est une manifestation très banale, aussi fréquente sinon plus, que le syndrome de Raynaud typique. Elle siège au niveau des extrémités et réalise un aspect bien particulier, avec une coloration vineuse, une peau succulente, froide et morte, hypoesthésique, la pression du doigt laissant une empreinte blanche, longue à s'effacer (NOBLE).

Parfois, l'acrocyanose a pu précéder ou suivre le syndrome de Raunaud (ANDERSON).

VARAY, MALLARME et HARTMAN ont décrit à propos d'un cas, une acrocyanose de déclivité survenant aux membres inférieurs ainsi qu'aux mains.

- Il peut s'agir parfois d'une simple infiltration avec aspect boudiné des doigts.

- MOULIN et THIERS ont observé un aspect curieux de ces troubles circulatoires chez un de leurs malades, qui présentait à plusieurs reprises, au début des repas, un état congestif de la face, véritable flush, avec larmoiement et obstruction nasale.

- On a signalé également des thromboses veineuses superficielles (VOLPE - CUGUDDA - KORST et KRATOCHVIL - REVOL et CREYSSEL), mais celles-ci sont rares et le rôle de la cryoglobuline y paraît plus discutable. D'après MURATORE, de telles manifestations extérioriseraient l'atteinte possible de vaisseaux plus gros que les capillaires dermiques, notion qui, avec l'influence déterminante du refroidissement, peut être mise en évidence par la diminution de l'indice oscillométrique après bain froid.

- Les accidents plus graves sont exceptionnels, oblitérations vasculaires périphériques multiples et rapidement mortelles après une exposition inconsidérée au froid (REVOL et CREYSSEL).

Toutes ces manifestations entraînées par un trouble circulatoire possèdent un certain nombre de caractères assez significatifs :

- . elles s'accompagnent de phénomènes subjectifs à type de douleurs vives, de paresthésies, d'engourdissements, de brûlures, surtout s'il s'agit de phénomènes paroxystiques. Cette note douloureuse est très caractéristique .
- . elles surviennent de façon brutale, au froid ou à l'occasion d'une diminution de la température ambiante.
- . elles rétrocedent parfois spontanément, mais le plus souvent après réchauffement (bains chauds).
- . enfin, le dernier caractère, plus notable encore lorsqu'il existe est la tendance à la tendance à la nécrose, voire à la gangrène. L'observation de HUTCHINSON et HOWELL montre un syndrome de Raynaud sévère provoqué par les expositions au froid et progressant en une gangrène sèche nécessitant l'amputation des doigts.

4°) TROUBLES TROPHIQUES DES EXTREMITES.

Les troubles trophiques sont unis étroitement aux troubles circulatoires et aux autres signes cutanés déjà signalés par toute une série de transitions.

Ils se caractérisent essentiellement par des lésions nécrotiques, ulcéreuses et gangréneuses pouvant apparaître parfois en peau saine, mais le plus souvent sur des lésions préexistantes (purpura, syndrome de Raynaud, hypodermite).

Leur fréquence est très grande, faisant pratiquement toujours partie du tableau clinique, et étant très évocateur d'une cryoglobulinémie, de par leurs caractères particuliers.

Parmi nos cinq observations personnelles, quatre (Obs. I, II, III, V) présentaient des lésions de type nécrotique réalisant des ulcérations plus ou moins profondes.

L'apparition de nécroses parcellaires superficielles, entraînant des escarifications, offre un aspect très caractéristique. Leur siège est avant tout distal : membres inférieurs surtout, orteils, chevilles, coup de pied, face antéro-interne de la jambe, mais aussi nez et oreille, comme nous avons pu l'observer chez certains de nos malades.

Notre patient (Obs. I) présentait au niveau du sommet du pavillon des oreilles, des ulcérations nécrotiques extrêmement douloureuses recouvertes de croûtes noirâtres, adhérentes, l'empêchant de se coucher sur ses oreilles.

D'autres cas d'ulcérations des oreilles (lobule, hélix, conque) ont été décrits dans la littérature (ELLIS, BOLGERT; TABERNAT et TINTHOIN, BUCKLEY,

BLUME et LIEBESKUND). Il semble qu'elles aient une très grosse valeur diagnostique.

Le nez, en particulier la cloison, peut être aussi le siège d'ulcérations ou de perforations (DUPERRAT, BAUGHAM et SOMMER, BASCH, ELLIS).

VILANOVA, PINOL et AGUADÉ ont également décrit des lésions ulcéro-gangrèneuses péniennes, fessières et scrotales.

Il s'agit en général d'ulcérations qui surviennent d'une façon soudaine, mais leur apparition est fréquemment annoncée, par une sensation de brûlure et l'éclosion d'une phlyctène (DUPERRAT).

Il arrive parfois qu'un ulcère, en particulier jambier survienne. après un choc mineur (MELTZER et FRANKLIN).

Ces ulcérations sont de taille variable, 1 à plusieurs centimètres, de forme irrégulière, à bords parfois géographiques (BERGOEND, HEID et SCHUBERT), parfois taillés à l'emporte-pièce (BAUGHAM et SOMMER). Elles peuvent être superficielles ou parfois profondes (THIVOLET, ARCADIO, PERROT).

Elles sont extrêmement douloureuses, tenaces, chroniques. Elles cicatrisent très lentement laissant des cicatrices indélébiles, souvent déprimées et atrophiques comme dans nos observations.

Elles peuvent présenter, soit par leur étendue, soit par leur profondeur, un certain degré de gravité, pouvant couvrir toute une portion inférieure de la jambe, entraîner une dénudation des tendons et de l'os (EHRKE, DÖKERT et SAUGE) ou aboutir à de véritables gangrènes étendues.

Elles peuvent parfois obliger à des amputations itératives (CUGGUDA, HUTCHINSON et HOWELL).

BAUGHAM et SOMMER ont décrit une très belle observation de cryoglobulinémie se présentant comme un ulcère pithiatique et longtemps considéré comme tel jusqu'à ce que la cryoglobuline soit découverte dans le sérum.

Parmi les autres troubles trophiques, on peut voir également des gelures des extrémités (Obs. 1), des crevasses, une atrophie cutanée, notamment en regard des tibias (BUCKLEY), ainsi que des doigts en baguette de tambour (MEIERS).

Des troubles trophiques des ongles avec disparition de la lunule, ont été souvent décrits (LERNER, RORWIK, HILL, BRAUMANN, MEIERS).

5°) TROUBLES PIGMENTAIRES.

Il sont fréquents, plus ou moins associés et secondaires à d'autres manifestations cutanées.

Surtout observés au niveau des membres inférieurs, ils peuvent se borner à une pâleur plus ou moins cyanotique ou revêtir l'aspect de livedos.

Tantôt ils évoquent l'aspect de la "cutis marmorata" (ELLIS). La cyanose prend une disposition réticulée, à larges mailles sinueuses entourant des îlots blanchâtres à contours géographiques (WINTROBE et BUELL, HANSEN et FABER, BRAUMANN, AUPAIX et LELOUP).

Tantôt ils réalisent l'aspect de "livedo mechanica" apparaissant en position déclive (BARR, READER, WHEALER).

Tantôt ils sont représentés par un réseau de pigmentation brunâtre, réticulée, marbrée, en feuille de fougère, réalisant l'aspect typique de la "dermite livédoïde de Nicolau" (DUPERRAT).

Ailleurs, il s'agit d'une dermite ocre où les taches pigmentaires résiduelles et les nappes d'hémosidérose prennent une disposition plus ou moins réticulée. L'ensemble donne un aspect bigarré, rappelant tout à fait la classique dermite des chaufferettes (HARTEL - TOURNEUR et KALIS).

Cette dermite ocre, de coloration chamois, localisée aux jambes, est très fréquente et souvent décrite dans les observations telle que nous avons pu l'observer chez une de nos malades (Obs. 11). Elle représente en fait une pigmentation séquellaire de poussées purpuriques antérieures.

Ces pigmentations réticulées des membres inférieurs, s'accompagnent souvent d'une peau sèche, amincie, brillante et squameuse (THIVOLET et Coll.).

6°) MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES.

Il s'agit surtout d'hémorragies cutanées et muqueuses. Outre le purpura, dont nous avons remarqué l'importance et la fréquence, il existe souvent des hématomes plus ou moins profonds ou des ecchymoses plus ou moins étendues, survenant en général spontanément aux membres inférieurs. (MELTZER et FRANKLIN, HARVIER, TURIAF, DELBARRE).

Des hématomes étendus peuvent dominer le tableau clinique et représenter le signal symptôme. (Jean BERNARD).

BLUME et LIEBESKUND ont observé des saignements de la peau, notamment au niveau des oreilles, se transformant en nécroses et en ulcérations.

Les hémorragies muqueuses sont très fréquemment mentionnées. Leur siège est nasal : épistaxis, suintements hémorragiques (BAUGHAM et SOMMER) ou buccal : gingivorragies spontanées ou provoquées par le froid ou par un traumatisme (brossage des dents, avulsion dentaire).

Elles sont plus ou moins abondantes, souvent récidivantes, pouvant présenter un certain degré de gravité.

Rapprochons du syndrome hémorragique, les hémorragies de la rétine qui sont possibles, ainsi que les hémorragies viscérales très rares : hémorragies digestives ou cérébro-méningées.

Notons qu'il est difficile d'attribuer à la cryoglobuline la cause directe de ces accidents hémorragiques. Très souvent, ils surviennent chez des sujets atteints de macroglobulinémies et peuvent être dus à la paraprotéine ou aux déficits des facteurs d'hémostase qu'accompagnent souvent ces syndrômes. Les hémorragies sont en effet fréquentes chez ces malades, même lorsqu'ils n'ont pas de cryoglobulinémie.

Néanmoins, nous avons pu observer chez notre premier malade, un syndrome hémorragique, manifesté par des hémorragies nasales, bien qu'il ne présente aucune autre anomalie que sa cryoglobulinémie.

7°) AUTRES LÉSIONS DERMATOLOGIQUES.

Les autres lésions dermatologiques que l'on peut observer au cours des cryoglobulinémies sont nombreuses et variées :

- Papulettes lichénoïdes sur fond de pigmentation réticulée (DUPERRAT).

- Angiodermite donnant un aspect brunâtre et cyanotique en chaussette, avec des éléments éruptifs très purpuriques (CHATARD).

- Angéites papulo nécrotiques disséminées et récidivantes avec des cicatrices varioliformes, se rapprochant d'ailleurs du purpura nécrotique (2 cas de MICHALOWSKI et TORUN).

- Erythème polymorphe (MELTZER et FRANKLIN, HEID et BASSET) ou bulleux (CHARMOT, LAPLANE, ANDRE, FERRAND).

Plus rarement encore, lésions papulonodulaires, infiltrées, violacées, plus ou moins disséminées, parfois douloureuses, régressant spontanément ou évoluant vers l'ulcération (FELDAKER - AUPAIX et LELOUP).

- Atrophie cutanée sclérodermiiforme des membres inférieurs pouvant être la conséquence des troubles circulatoires et trophiques (FELDAKER, CHARMOT, LAPLANE, ANDRE, FERRAND).

- On peut aussi observer des nécroses au niveau des lèvres ou de la muqueuse buccale (MICHALOWSKI et TORUN).

- WASASTJERNA a décrit notamment une observation de stomatite ulcéreuse récidivante avec lésions aphthoïdes de la bouche au cours d'une cryoglobulinémie.

- Des plaques scléreuses ont été décrites par FELDAKER, simulant cliniquement une nécrobiose lipidique diabétique. Il n'a pas été signalé de lésions identiques par d'autres auteurs.

- Des lésions d'hypodermite ulcéreuse (BUREAU et Coll.), d'oedème ségmentaire en guêtre (AUPAIX et LELOUP) et d'érythèmes exsudatifs (CHARMOT) ont également été signalés.

- MERKLEN et COTTENOT ont publié une observation d'érythème induré de BAZIN, siégeant au niveau des chevilles et développé sur un placard d'hypodermite. Ces lésions étaient nettement influencées par le froid et étaient associées à une cryoglobulinémie dont les auteurs en dénoncent le rôle possible.

- LEIBOWITCH décrit dans sa thèse un nouveau type de lésions cutanées à caractère infiltrant, à propos d'une observation de cryoglobulinémie symptomatique d'une macroglobulinémie de WALDENSTROM . Il s'agit de plaques infiltrées rose orangé qui se manifestent :

. soit, par des papules plates à contours nets, polygonales, brun rouge, purpuriques ou orangées, siégeant aux extrémités,

. soit, par des placards plus diffus, mal limités, érythémateux, de topographie variable, pouvant disparaître au cours de l'évolution ou du moins s'atténuer.

Tableaux dermatologiques complexes.

On a pu observer au cours de certaines cryoglobulinémies, l'existence d'un tableau identique ou se rapprochant du trisyndrôme de GOUGEROT, depuis un élément

jusqu'aux trois signes définissant le trisymptôme.

En particulier, une de nos observations (Obs. 11) s'est présentée au début sous l'aspect clinique d'un trisymptôme de GOUGEROT typique. Il n'y manquait aucun des éléments du trisymptôme, ni l'aspect caractéristique des lésions, ni le prurit, ni la répétition des poussées, ni la bonne conservation de l'état général. Seul l'élément douloureux pouvait peut être sembler anormalement développé.

BETT a également rapporté une observation de cryoglobulinémie avec trisymptôme de GOUGEROT où était associé un syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN.

Parfois, un seul élément du trisymptôme est retrouvé, et l'on est en droit de penser que certains purpura décrits au cours de cryoglobulinémies, pourraient être comme l'avait suggéré GOUGEROT : des "unisymptômes du trisymptôme".

NOBLE cite dans sa thèse une observation de LIEVRE et Coll. avec des éruptions érythémateuses et pétéchiiales qui pourraient n'être qu'une forme "bisymptomatique".

Quoi qu'il en soit, l'histologie doit demeurer le seul critère, en faveur de la maladie trisymptomatique, montrant la capillarite allergique représentée par la nécrose fibrinoïde.

On peut se demander, au sujet de notre observation, si le trisymptôme était l'expression de la dysglobulinémie existant déjà antérieurement ou si la dys-

globulinémie a succédé au trisymptôme de GOUGEROT ?

Pour répondre à cette question et d'une manière générale, il semble justifier à l'avenir, de rechercher systématiquement une cryoglobulinémie dans tous les cas de trisymptôme de GOUGEROT.

Dans le cadre de ces tableaux dermatologiques complexes, il convient de souligner la fréquence des cryoglobulinémies au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN.

Dans une étude de DENKO sur ce syndrome, 7 cryoglobulines sont retrouvées sur 10 sérums-test.

Sur le plan clinique, il existe en plus de la sécheresse des muqueuses buccale, oculaire et nasale, des douleurs articulaires, des gonflements de la parotide, des modifications de la pigmentation cutanée, parfois une alopecie, un purpura (NOBLE).

MELTZER et FRANKLIN signalent dans deux observations, l'association d'un syndrome de SJOEGREN et d'une thyréïdite, témoignant d'un mécanisme immunologique certain.

D'autres cas de syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN avec cryoglobulinémie ont été décrits au cours de collagénoses majeures.

Notamment une observation de GARCIN, MALLARME et RONDOT au cours d'une périartérite noueuse, où la cryoglobuline se manifeste par des signes cliniques et histologiques typiques.

GRUPPER, à propos d'un syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN, associé à un lupus érythémateux systémique et une cryoglobulinémie, met en évidence de nombreuses anomalies immunologiques et confirme l'intégration du syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN dans le cadre des collagénoses.

En fait, toutes ces constatations ne permettent pas de rattacher stricto sensu ces lésions à une cryoglobulinémie, mais bien plus, de les considérer au même titre que la cryoglobuline elle-même, comme des manifestations d'un désordre immunologique majeur.

Signalons enfin à ce propos, une observation récente de FEIWELL concernant un sujet de 67 ans, porteur d'une cryoglobulinémie depuis 5 ans et qui a développé une xanthomatose cutanée. L'auteur qui a retrouvé d'autres cas de xanthomatose associés à des dysglobulinémies émet l'hypothèse que, dans certains cas, certaines paraprotéines peuvent intervenir dans le métabolisme des lipoprotéines par un mécanisme auto-immun (fabrication d'auto-anticorps) et entraîner l'apparition d'une xanthomatose cutanée.

CONCLUSION.

Les manifestations cutanées au cours des cryoglobulinémies sont très nombreuses et présentent des aspects cliniques multiples.

Le plus souvent, c'est l'association très fréquente de plusieurs signes cutanés caractéristiques

qui fera penser au diagnostic, mais il faut savoir également qu'il peut n'exister qu'un seul de ces signes, lequel devra faire rechercher une cryoglobulinémie.

Notons également que, si le rôle du froid facilite beaucoup l'identification des manifestations cutanées, il ne doit pas être considéré comme nécessaire au diagnostic et il ne faudra pas attendre une manifestation causée par le froid pour rechercher une cryoglobulinémie.

Enfin, dans les cas difficiles et au moindre doute, une biopsie cutanée montrant des lésions histologiques typiques, pourra orienter le diagnostic et faire rechercher la cryoglobuline dans le sérum.

2. - SIGNES HISTOLOGIQUES.

Bien que les cas de cryoglobulinémie publiés jusqu'à maintenant soient très nombreux, il faut remarquer que l'on possède encore que peu de documents concernant les aspects histologiques des lésions cutanées des cryoglobulinémies.

Néanmoins, la confrontation de toutes les observations ayant fait l'objet d'une biopsie cutanée, permet de décrire des altérations histologiques typiques, rendant possible le diagnostic purement microscopique de la maladie (BUREAU et Coll. - BRUN et Coll.).

FLEMBERG faisait déjà état en 1944, à propos d'un cas de purpura hyperglobulinémique, de la présence dans les capillaires dermiques d'un précipité intra-vasculaire qu'il nommait "coagulum éosinophile", avant même que le terme de cryoglobuline fût introduit par LERNER et WATSON.

C'est DUPERRAT en 1957 qui fit une première description des signes histologiques, à propos d'un cas de cryoglobulinémie essentielle.

Depuis lors, de nombreuses observations ont précisé et défini un aspect histologique propre aux cryoglobulinémies.

Aspect typique :

C'est l'aspect qui est pratiquement toujours retrouvé et le plus caractéristique.

Les capillaires du derme superficiel et moyen, sont le siège de multiples thromboses et sont obstrués par d'abondantes masses d'une substance amorphe, tantôt hyaline, tantôt poussiéreuse, franchement éosinophile, comblant plus ou moins complètement les lumières des vaisseaux (Obs. 1).

Cette substance contient parfois des hématies, mais jamais de leucocytes ni de plaquettes.

Les amas protéiques sont arrondis, à contours nets, cernés par l'endothélium vasculaire dont ils restent néanmoins à distance.

Dans l'ensemble, la nécrose consécutive à ces oblitérations capillaires dessine un cône à pointe inférieure, à base supérieure, correspondant à l'épiderme mortifié et décollé (Obs. 1).

Cette substance anhiste, interprétée par les auteurs comme un précipité protéique intravasculaire, et colorée en rouge par l'hématoxyline et est P.A.S. +

Les colorants spécifiques de la fibrine sont négatifs (NODL).

Il faut noter que les dépôts protéiques épargnent les gros vaisseaux profonds : veines ou artères (LEVER).

BAUGHAM signale la fréquence plus grande de ces dépôts intravasculaires et extravasculaires dans le tiers supérieur du derme et particulièrement autour des glandes sudoripares eccrines et en décrit également dans la partie inférieure du derme, ainsi que dans le tissu cellulaire sous cutané.

Enfin, GRUMBERS et Coll. ont pu décrire ces lésions à un stade ultérieur en notant que "la masse obstruant la lumière, bien que comportant parfois encore des restes d'un coagulum granuleux, est constituée pour sa plus grande part de cellules conjonctives et de fibres collagènes. Ils signalent la présence de capillaires néoformés, indice d'une répernéabilisation. La paroi de ces vaisseaux présente une disparition de l'endothélium qui s'est fusionné avec les éléments du thrombus. La charpente élastique de ces artères demeure intacte". Ils

interprètent ces altérations vasculaires comme étant manifestement l'aboutissement d'une poussée antérieure.

Signes associés.

. On retrouve souvent d'abondants foyers intersticiels d'érythrodiapédèse (NÖDL).

. Des agglutinats d'érythrocytes en cours de désintégration sont très souvent notés, soit au contact des dépôts, comme englobés progressivement dans ces derniers, soit isolés (SLUDGE Phénomène de NÖDL).

. Souvent, les parois des capillaires sont en involution fibrinoïde avec turgescence des cellules endothéliales (Obs. 1).

. Il existe fréquemment une réaction inflammatoire périvasculaire formée d'un infiltrat lymphohistiocytaire admettant quelques polynucléaires. Ces nids inflammatoires paraissent secondaires et contingents (DUPERRAT).

. BAUGHAM signale la présence de dépôts intersticiels donnant au collagène périvasculaire un aspect homogène oedématisé inhabituel.

. Enfin, KUSLE insiste sur la dilatation à l'extrême des petits vaisseaux sanguins et décrit des lacunes capillaires énormes dont les cellules endothéliales sont très aplaties.

Aspect en microscopie électronique.

LEUNG décrit à propos d'un cas examiné au microscope électronique, la présence d'une substance très contrastée, entre les globules rouges et dans les espaces séparant les cellules endothéliales des capillaires. Il ne précise pas si cette substance a une structure fibrillaire, et l'interprète comme pouvant représenter la cryoglobuline.

En conclusion, on peut dire qu'il existe des lésions histologiques caractéristiques au cours des cryoglobulinémies se manifestant par signes cutanés. Ces modifications histologiques doivent actuellement faire soupçonner et aider au diagnostic de cryoglobulinémie.

Par ailleurs, l'image histologique peut permettre dans une certaine mesure de se rendre compte du processus qui aboutit finalement à la formation des troubles cutanés.

Enfin, s'il n'existe pas, comme nous l'avons vu, de parallélisme entre le taux des cryoglobulines et la présence de signes cliniques, par contre, il existe une corrélation certaine entre signes histologiques et taux.

Dans toutes les observations de la littérature avec image histologique typique, la cryoglobuline fut toujours supérieure à 0,5 g pour 100cc comme nous avons pu le vérifier dans notre observation 1 (cryoglobulinémie $\neq$ 5g/l).

III - AUTRES SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT

1. - LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES.

a) L'atteinte périphérique est la plus fréquente. Elle se manifeste sous la forme d'une multinévrite sensitivo-motrice, provoquée par le froid, soumise à des poussées et des régressions. Le mécanisme est encore discuté et imprécis. Pour beaucoup d'auteurs, ces neuropathies ont les caractères de névrite ischémique.

Il faut remarquer que les observations de multinévrites au cours de cryoglobulinémies concernent pratiquement toujours les cryoglobulinémies symptomatiques d'une autre affection, en particulier :

- d'une périartérite noueuse (BUTTLER et PALMER, GARCIN, MALLARME et RONDOT).
- d'un lymphosarcome ganglionnaire (BOUDIN et Coll.)

Les exemples de neuropathie périphérique au cours de cryoglobulinémies essentielles sont très rares. (GARCIN et Coll. 1957).

A côté d'une multinévrite caractérisée, les cryoglobulines peuvent être responsables d'une surdité uni ou bilatérale comme chez notre malade (Obs. 1).

b) Les manifestations centrales sont les plus rares. Elles se manifestent essentiellement par des troubles de la vigilance à type de céphalée ou d'obnubilation (HUTCHINSON et HOWELL, REVOL et CREYSSEL).

L'étude anatomique est intéressante, révélant un oedème cérébral avec hémorragies pétéchiales de la substance blanche. Des hémorragies en couronne entourent les petits vaisseaux gonflés d'un matériel hyalin et acidophile, de nature protéique (DEHEN).

Certains auteurs envisagent à la base de ces manifestations encéphaliques un ralentissement de la circulation intravasculaire à l'origine d'anoxie.

2. - LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES.

Elles sont très importantes, en relation directe avec les troubles circulatoires.

- Les troubles subjectifs peuvent consister en impression de brouillard (FELDAKER, PERRY, HANLOU) voire en une amaurose (ELLIS).

- En fait, ce sont les signes objectifs qui sont le plus souvent révélateurs (PAUFIQUE et ROYER). L'examen du fond de l'oeil montre des thromboses veineuses avec irrégularité du calibre des veines, des hémorragies parfois multiples, une image de rétinite ponctuée, mais surtout des anomalies de la circulation sanguine représentées par un courant sanguin granuleux bien visible.

On a proposé de rechercher l'apparition ou l'exagération de ce courant granuleux, après l'application d'un cube de glace sur la conjonctive, mais ce test est dangereux et doit être proscrit (SELIGMANN, BASCH, DANON).

3. - LES MANIFESTATIONS VISCERALES.

L'atteinte rénale est la plus fréquente, se manifestant soit par une albuminurie intermittente ou permanente, soit par une véritable néphropathie plus ou moins sévère.

D'autres manifestations viscérales ont été décrites : pulmonaires, digestives, hépatiques dont la dépendance stricte avec la cryoglobulinémie est toujours d'appréciation difficile sauf lorsqu'une relation nette avec une exposition au froid peut être établie.

Mis à part les observations III et V où une atteinte rénale a été notée, aucune manifestation viscérale n'a été observée dans nos cinq observations.

Notons que les manifestations viscérales égarent souvent le diagnostic comme dans notre observation I où le diagnostic de LED, endocardite subaiguë, maladie de Moskovits avaient été évoqués.

4. - LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES.

Elles se manifestent par des phénomènes douloureux au niveau des membres inférieurs. Il s'agit de

douleurs sourdes, mal localisées, capricieuses et changeantes. Elles s'accompagnent de gonflement articulaire ou périarticulaire, ou encore de crampes musculaires.

Leur interprétation peut être rendue difficile au cours de certaines collagénoses ou polyarthrites s'accompagnant d'une cryoglobulinémie.

Toutes ces manifestations sont dues à des thromboses de vaisseaux plus ou moins profonds par la précipitation intravasculaire de la cryoglobuline. Elles peuvent parfois révéler une cryoglobulinémie : passée jusque là inaperçue, surtout lorsque l'influence du froid est nette et attire l'attention.

IV - DIAGNOSTIC ET IDENTIFICATION BIOLOGIQUE DE LA CRYOGLOBULINEMIE.

Tantôt le diagnostic de la cryoglobulinémie s'impose devant une symptomatologie clinique et en particulier cutanée typique et évocatrice d'une sensibilité anormale au froid.

Tantôt l'attention est attirée devant des manifestations cliniques qui ne font pas leur preuve :

- soit par des anomalies biologiques dont elle est responsable : grande variabilité d'un jour à l'autre du chiffre de sédimentation, variation inexpiquée du chiffre de globules rouges par exemple.

- soit par les difficultés des prélèvements sanguins : prise de sang impossible (Obs. V), gélification immédiate du sang qui prend une consistance visqueuse et un aspect gelée de groseille très caractéristique.

Dès lors, une électrophorèse des protéïnes, examen fondamental demandé systématiquement pourra révéler le diagnostic et montrer parfois l'existence d'un pic étroit dans la région des gamma-globulines.

Quoi qu'il en soit, la précipitation du sérum par refroidissement et la réversibilité par simple réchauffement représentent le stigmate essentiel du diagnostic.

La constatation d'une cryoglobulinémie nécessite ensuite une exploration complète des protéines sériques qui pourra révéler d'autres perturbations responsables de l'apparition de la cryoglobulinémie ou seulement associées.

La présence d'une cryoglobuline peut, dans certains cas, être affirmée sans difficulté : on constate une franche précipitation ou une gélification lorsque le tube de sérum a été maintenu pendant quelques heures à + 4°C.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, et il faut savoir rechercher la cryoglobulinémie selon des règles précises.

Dès le prélèvement, il faut se placer dans des conditions thermiques optimales : atmosphère à 37°C et matériel à 37°C. De toutes façons, il est indispensable de mettre le tube immédiatement dans une étuve à 37°C où il s'élèvera plusieurs heures avant d'effectuer la décantation et la centrifugation à la même température de 37°C. C'est alors seulement que le sérum sera porté à + 4°C, la précipitation pouvant apparaître après un délai variable : plusieurs heures, 24 heures, voire plusieurs jours en cas de cryoglobuline d'apparition retardée.

La température maximale de précipitation est très variable, allant de + 4°C jusqu'à une température à peine inférieure à 37°C. Elle est également variable dans le temps chez un même sujet, comme nous avons pu le constater dans une de nos observations (Obs. 111) où la température de précipitation s'élève progressivement au cours de l'évolution.

Le taux de la cryoglobuline est apprécié par centrifugation à froid. Il peut aller de traces discrètes jusqu'à plusieurs grammes par litre (maximum connu de 53g/litre) dans les cas de gélification massive.

Dans nos cinq observations, le taux variait entre 1,30g/litre (obs. 11) et plus de 30g/litre (Obs. V).

SANDKUHLER et SCHUBOTHE ont très bien étudié cette intensité de la réaction. Ils distinguent les cryoglobulinémies massives qui se gélifient dès que la température descend au dessous de 37°C (comme dans notre observation V) et qui sont responsables de conséquences fonctionnelles graves, et les cryoglobulinémies minimes existant à l'état de traces, ne se révélant qu'à + 4°C après plusieurs heures, et dépourvues habituellement de toute conséquence clinique. Les cryoglobulinémies moyennes se situent entre ces deux extrêmes.

Le parallélisme entre le taux de la cryoglobulinémie et l'importance des manifestations cliniques n'est cependant pas absolu, comme nous avons pu le voir, mais il semble qu'il soit à retenir sur le plan pronostic et thérapeutique. En effet, la précipitation au froid n'est pas la seule cause des accidents cliniques, la

présence d'une paraprotéine (surtout s'il s'agit d'une macroglobuline) où la coexistence d'auto-agglutinines froides peuvent par elle-même entraîner des troubles très voisins de ceux d'une cryoglobuline.

L'identification de la cryoglobuline est une étape capitale du diagnostic biochimique.

Elle se fait par deux examens fondamentaux qui doivent être demandés systématiquement : l'électrophorèse et l'immulectrophorèse avec ultracentrifugation si nécessaire, et étude des chaînes légères Kappa et lambda.

Dans deux de nos cinq observations, c'est l'électrophorèse demandée systématiquement qui a permis de faire le diagnostic.

La nature chimique et électrophorétique de la cryoglobuline est variable.

On admet actuellement qu'il s'agit le plus souvent d'immunoglobulines appartenant tantôt à une seule classe, tantôt à deux classes distinctes (cryoglobuline mixte).

1. - Lorsqu'on trouve une seule classe d'immunoglobuline, il s'agit presque toujours d'IgG globuline ou d'IgM globuline, exceptionnellement d'IgA globuline.

Très rarement, la cryoglobuline est associée à du cryofibrinogène comme dans notre observation 11.

Quelle que soit la classe à laquelle elles appartiennent, ces cryoglobulines sont presque toujours des paraprotéïnes donnant un pic étroit à l'électrophorèse et dont les molécules comportent toutes le même type de chaînes polypeptidiques.

Dans nos observations, l'existence d'un pic étroit à l'électrophorèse dans trois cas sur cinq a permis de soupçonner le caractère monoclonal de la cryoglobulinémie, lequel doit être confirmé par immuno-électrophorèse et étude des chaînes légères Kappa et Lambda.

Plus rarement, il s'agit d'immunoglobulines hétérogènes.

Dans trois de nos observations (11, 111, 1V), la cryoglobulinémie était une immunoglobuline IgG.

Nous n'avons pas observé d'immunoglobuline IgM.

REVOL et CREYSSEL, dans une étude de 30 cas, trouvent une IgM dans 17 cas et une IgG dans 10 cas.

Il semble que l'IgG soit retrouvée plus fréquemment que l'IgM. Mais seules des statistiques sur un plus grand nombre de cas pourraient l'affirmer.

Dans l'observation 11, de type IgG, le caractère polyclonal a pu être déterminé par l'absence de pic étroit à l'électrophorèse et surtout par la présence de deux types de chaînes légères Kappa et Lambda.

MELTZER et FRANKLIN, dans leur étude de 29 cas de cryoglobulinémie, trouvent une paraprotéine de ce type chez deux de leurs malades, dont l'un est atteint de cirrhose, l'autre de purpura.

Dans l'observation III, l'IgG globuline est de type monoclonale, car elle présente un pic étroit à l'électrophorèse ; une migration lente pathologique à l'immunoélectrophorèse et surtout est constituée d'un seul type de chaîne légère Kappa.

Dans l'observation IV, le caractère polyclonal de la globuline ne peut être que soupçonné car l'étude des chaînes légères n'a pu être réalisée en raison de la disparition rapide de la cryoglobuline.

D'une façon générale, et nous avons pu le vérifier dans nos observations, les IgG globulines donnent une symptomatologie classique des cryoglobulinémies avec : rôle du froid net, purpura, syndrome de Raynaud, lésions nécrotiques.

2. - Lorsque la cryoglobuline est mixte, il s'agit le plus souvent d'un mélange d'IgG et d'IgM globuline, rarement d'un mélange d'IgG et d'IgA globuline. Il est curieux de constater que dans nos cinq observations, deux présentaient une cryoglobulinémie mixte d'IgG et IgA d'un type assez rarement rencontré.

En général, il s'agit d'un mélange d'IgG et IgM. MELTZER et FRANKLIN trouvent cette association dans 11 cas sur 29. En dehors d'un myélome et d'une macroglobulinémie, il s'agit 9 fois de purpura récidivant avec altération de l'état général, d'un syndrome de SJOEGREN dans deux cas, d'une glomérulonéphrite mortelle dans trois cas.

D'après de nombreux auteurs, ces cryoglobulines sont des complexes dans lesquels l'IgM représente l'anticorps et l'IgG l'antigène. Lorsque les deux variétés d'immunoglobulines sont séparées, on constate qu'elles perdent la propriété de précipiter à froid. Par ailleurs, les IgM globulines isolées à partir de la cryoglobuline peuvent former un précipité à froid aussi bien avec les IgG globulines normales qu'avec les IgG globulines du malade, tandis que les IgG globulines isolées à partir de la cryoglobuline ne sont pas capables de précipiter à froid avec les IgM globulines normales (SELIGMAN, BASCH, DANON).

Ces IgM globulines représenteraient donc un autoanticorps anti IgG globuline, notion qui a été très bien étudiée par MELTZER et FRANKLIN qui ont recherché systématiquement le facteur rhumatoïde dans leurs 29 observations, le trouvant dans 12 cas.

L'existence d'une réaction antigène-anticorps dans la circulation peut être renforcée par le dosage du complément sérique qui s'avère diminué, voire nul (Obs. 111).

Enfin, dans quelque cas, il peut exister une pyroglobuline, la protéine en cause étant également précipitable par chauffage au delà d'une certaine température (MELTZER et FRANKLIN).

V - LES AUTRES PERTURBATIONS HUMORALES

- La vitesse de sédimentation peut être très élevée comme dans l'observation 1 où elle s'est révélée supérieure à 100 à la première heure, mais le plus souvent, ce sont ses variations avec la température qui sont les plus importantes.

Elle peut être très lente, étudiée à froid, lorsque la cryoglobulinémie est en quantité notable, alors qu'elle peut montrer une nette accélération si elle est étudiée à la température ambiante.

- Certaines anomalies biologiques peuvent être associées à la cryoglobulinémie.

Tout d'abord, il peut s'agir d'autoanticorps froids qui accompagnent très souvent la cryoglobuline. L'apparition simultanée de ces deux perturbations, relève d'un facteur étiologique commun qui est assez souvent une affection proliférative du tissu lymphoïde, sans pour autant que les relations de l'un à l'autre soient toujours faciles à préciser.

Sur le plan clinique, ces agglutinines froides peuvent être responsables ou majorer, sous l'influence du froid, des troubles périphériques et cutanés identiques à ceux des cryoglobulinémies (acrocyanose, syndrome de Raynaud, troubles trophiques). Il devient alors difficile de dire laquelle des deux anomalies joue le rôle essentiel.

Une deuxième anomalie biologique importante est représentée par l'existence d'une paraprotéinémie qui caractérise la plupart des cryoglobulinémies rattachables à une affection causale. Elle peut jouer un grand rôle sur la symptomatologie clinique, par sa viscosité, d'autant plus qu'elle est permanente et définitive alors que la cryoprécipitation est parfois transitoire.

Enfin, comme nous l'avons vu, la présence de facteur rhumatoïde est notée dans un nombre appréciable de cas (MELTZER et FRANKLIN). Il semble surtout présent dans les observations où la cryoprécipitabilité est liée à des protéines lourdes (IgM, IgG + IgM, polymère d'IgG).

- Parmi les autres perturbations humorales, l'exploration des protéines sériques montre souvent une positivité des tests de floculation non spécifiques (HANGER, GROS, etc...)

- Le test de Sia est parfois positif. Un cas de réaction certaine a été signalé par MARCHI, TAMBUSI et FAMULARO à propos d'une observation d'hérédosyphilis du nouveau-né avec cryoglobulinémie. Les autres cas signalés avec test de Sia positif sont plus discutables, en particulier lorsque la cryoglobulinémie est secondaire à un myélome ou une macroglobulinémie.

- La moelle osseuse, en dehors même des myélomes et de la maladie de Waldenström est souvent normale, comme dans nos observations. Cependant, elle peut parfois montrer une infiltration plasmocytaire de moyenne importance (FARMER, COOPER, PASCUZZI).

- Enfin, une protéïnurie ou une protéïne de Bence Jones peut être observée dans un assez grand nombre de cas. Elle est plus ou moins liée à l'affection causale d'une cryoglobulinémie secondaire. Cependant, une protéïne de Bence Jones a été signalée au cours d'une cryoglobulinémie essentielle de l'enfant qui comportait une porphyrinurie massive de signification imprécise.

VI - LES PROBLEMES ETIOLOGIQUES

Ils sont très nombreux et encore loin d'être résolus. Néanmoins, la découverte d'une cryoglobulinémie doit conduire à une enquête très soignée et très minutieuse à la recherche d'une étiologie.

Tantôt la cryoglobulinémie apparaît comme secondaire à une affection bien définie, généralement déterminante de modifications protidiques plus complexes, il s'agit alors de formes secondaires ou symptomatiques.

Tantôt, aucune étiologie ne peut être décelée et on se résout alors au diagnostic de cryoglobulinémie essentielle.

1. - Les cryoglobulinémies secondaires ou symptomatiques.

Ce sont de beaucoup les plus fréquentes. CHARMOT et ANDRE dans leur revue générale de 212 observations en dénombrent 188. MELTZER et FRANKLIN sur une étude de 29 cas en dénombrent 27.

Les affections au cours desquelles on trouvera plus volontiers une cryoglobulinémie sont très diverses, comportant assez souvent une grande dysglobulinémie ou paraprotéïnémie.

Ceci explique la fréquence notable des cryoglobulinémies au cours de la maladie de Waldenström, des myélomes plasmocytaires, de certaines cirrhoses, de certaines infections ou parasitoses, de certaines maladies du collagène, de certaines dermatoses.

1. - Les paraprotéinémies.

Elles sont de loin les plus fréquentes. 56 cas sur les 212 observations de CHARMOT et ANDRE, 20 cas sur 30 dans l'étude de REVOL et CREYSSEL, Il s'agit :

- soit de macroglobulinémie de Waldenström :
10 cas sur 30 pour REVOL et CREYSSEL, 1 cas sur 29 pour MELTZER et FRANKLIN.
- soit de myélomes plasmocytaires, avec une fréquence moindre, variable suivant les séries.
- soit enfin de paraprotéinémie non myélomateuse (CREYSSEL).

2. - Les hémopathies lymphoïdes.

La découverte d'une cryoglobulinémie n'y est pas exceptionnelle. Surtout leucémie lymphoïde chronique (un cinquième des cas pour GADDY et PAWELL), mais aussi lympho et réticulo sarcomes (1 cas de REVOL et CREYSSEL, 7 cas de MELTZER et FRANKLIN) et beaucoup plus rarement maladie de HODGKIN.

3. - Les affections parasitaires ou microbiennes.

La constatation d'une cryoglobulinémie est surtout possible dans les affections qui s'accompagnent de modifications protéïques importantes : Kala Azar (1 cas sur 30 : REVOL et CREYSSEL), trypanosomiase.

Mais des cas ont été rapportés au cours du paludisme, de la lèpre (ROSS et WAKAYAMA SHI), de la brucellose, de la maladie de Bouillaud (BORRONE et MARCHI), de la maladie d'Osler (DUMAS), de l'ostéomyélite.

Enfin, une cryoglobulinémie a pu être observée dans la syphilis acquise (MUSTAKALLIO et Coll. dans une statistique de 261 cas en ont dénombré dans 14,9 %), ou même congénitale du nouveau-né (MARCHI, TAMBUSSI, FAMULARO).

4. - Les collagénoses.

La périartérite noueuse est surtout en cause, (VARAY, MALLARME et HARTMANN, ALLEGRA, SHAPIRO et WERTHEIMER, BUTLER et PALMER), mais il peut s'agir de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (MELTZER et FRANKLIN, OLMER, MONGIN, MURATORE et DENIZET) et même de l'enfant (BORRONE et MARCHI), de lupus érythémateux systémique (GRUPPER), de sclérodermie (ELLIS), de syndrome de Gougerot-Sjoeegren que nous avons déjà vu.

5. - La cirrhose du foie.

Elle peut entraîner l'apparition d'une cryoglobulinémie (Deux cas de MELTZER et FRANKLIN, deux cas de REVOL et CREYSSEL).

BERGOEND et Coll. à propos d'une observation de cryoglobulinémie d'origine cirrhotique, insistent sur le diagnostic par la ponction biopsie du foie, et émettent l'hypothèse d'une réaction immunitaire, expliquant les lésions histologiques, la diffusion des signes cliniques et la baisse du complément.

6. - Affections hématologiques diverses.

Nous citerons la maladie de Besnier Boeck Schaumann, l'anémie hémolytique à auto-anticorps et les anémies drépanocytaires.

7. - Affections viscérales diverses.

Parmi les causes rares d'apparition d'une cryoglobulinémie, signalons certaines néphropathies, certaines coronarites, la maladie de Buerger, la thyroïdite de type Haschimoto (MELTZER et FRANKLIN) et certaines tumeurs malignes.

8. - Enfin, mentionnons la porphyrie cutanée tardive.

BIRO et Coll. sur une étude de 19 cas en ont dénombré 10 avec présence de cryoglobuline, dont trois d'une manière importante. Une observation récente de GORIN et Coll. montre une porphyrie cutanée de l'adulte associée à un cryofibrinogène.

11. Les cryoglobulinémies essentielles.

Elles sont beaucoup plus rares et doivent rester un diagnostic d'exception. (1 cas sur 30 pour REVOL et CREYSSEL, 24 cas sur 212 pour CHARMOT et ANDRE, 2 cas sur 29 pour MELTZER et FRANKLIN).

Ce n'est qu'après avoir effectué toutes les explorations nécessaires permettant d'exclure l'existence encore inapparente d'une des nombreuses affections que nous avons citées, que le diagnostic de cryoglobulinémie essentielle pourra être retenu.

En fait, il semble que ce cadre d'attente, de plus en plus restreint soit appelé probablement à disparaître.

Certains auteurs, à la lumière des progrès des investigations en immunologie, tendent à envisager deux grands groupes d'affections à l'origine des cryoglobulinémies :

- les hémopathies malignes (maladie de Kahler, macroglobulinémie de Waldenström, sarcomatoses),
- les affections auto-immunes.

Pour ces auteurs, les recherches étiologiques sont essentiellement orientées par l'identification immunochimique de la cryoglobuline, selon son appartenance soit à une seule classe d'immunoglobuline (homogène ou hétérogène), soit à un mélange d'immunoglobuline dans les cryoglobulinémies mixtes. (SELIGMANN, BASCH et DANON).

En ce qui concerne nos observations personnelles, il est curieux de constater qu'aucune étiologie décelable n'a encore pu être mise en évidence, malgré un recul de 17 ans pour l'observation 1.

VII - EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution et le pronostic des cryoglobulinémies dépendent avant tout de l'affection causale, mais aussi d'autres facteurs, comme : le taux de la cryoglobuline et certainement la température maximale de précipitation.

Dans certains cas, la cryoglobulinémie en elle-même peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles : thrombose viscérale profonde (un cas de REVOL et CREYSSEL) ou insuffisance rénale aiguë.

Dans d'autres cas au contraire, la cryoglobuline peut n'apparaître que comme un accident transitoire, épisodique, pouvant s'atténuer et disparaître soit au cours d'une rémission de la maladie causale, soit même malgré ses progrès évolutifs.

En général, c'est donc l'affection causale qui reste le facteur essentiel d'évolution et de pronostic.

Dans les cas d'affections curables, la cryoglobuline disparaîtra généralement progressivement avec la guérison.

Dans le cas contraire, même si la cryoglobuline n'est apparue que transitoirement, le pronostic reste lié à l'évolution de la maladie causale elle-même.

Enfin, dans les cas de cryoglobulinémie dite essentielle, en dehors des risques propres dus à la cryoglobuline elle-même, le pronostic doit rester réservé à plus ou moins longue échéance, avec le risque toujours possible de l'apparition d'une anomalie protéïque ou de complications rénales graves.

VIII - TRAITEMENT

Le traitement des cryoglobulinémies doit être avant tout étiologique, lorsqu'on connaît l'affection causale, et lorsqu'elle est susceptible de thérapeutique, mais il doit également tendre à éviter dans la mesure du possible les conséquences nocives de la cryoglobuline.

Ce traitement symptomatique consiste à prévenir l'apparition des manifestations survenant au froid par des conseils concernant :

- les habitudes de vie : port de bas épais par exemple (BUREAU et Coll.)
- le climat : une de nos malades (Obs. 111) ne ressent aucun symptôme lorsqu'elle se trouve dans un climat chaud.
- les conditions d'habitation.

Parfois, l'intensité des troubles nécessite une thérapeutique plus rapidement active par des plasmaphérèses suffisamment abondantes et répétées (Obs. V), permettant de passer un cap dangereux. On peut adjoindre à ce traitement des médicaments comme la pénicillamine ou la cystéamine qui ont pour rôle d'éviter la cryoprécipitation, mais dont les résultats demeurent décevants.

Par contre, il semble que les corticoïdes aient une certaine action en atténuant parfois la symptomatologie (Obs. let 11).

Enfin, signalons l'emploi actuel des immuno-suppresseurs qui semblent avoir un effet réel, mais dont l'utilisation est encore trop récente pour pouvoir l'affirmer.

VIII - CONCLUSIONS

- 1 - L'étude de cinq cas de cryoglobulinémie à symptomatologie cutanée observés dans la Clinique Dermatologique du Pr. DUPERRAT, nous a permis de décrire les différentes manifestations cutanées qui doivent faire penser à rechercher une cryoglobulinémie.

- II - Ces manifestations cutanées sont représentées essentiellement par :
 1. - Le purpura : symptôme essentiel, le plus souvent pétéchiial, d'intensité variable, prédominant aux membres inférieurs, d'apparition soudaine, parfois fugace, prenant fréquemment un aspect nécrotique, ne s'accompagnant d'aucun trouble de la crase sanguine, pouvant être isolé, ou associé à un ou plusieurs éléments d'un trisymptôme de Gougerot.

 2. - L'urticaire à frigore : principale traduction de manifestations allergiques diverses, pouvant s'extérioriser également sous la forme de lésions érythémateuses, maculo-papuleuses ou oedémateuses d'intolérance au froid.

 3. - Des troubles vasomoteurs : syndrome de Raynaud plus ou moins typique, acrocyanose, érythrocyanose, ou thromboses veineuses superficielles ; caractérisées par leur note douloureuses, leur apparition et leur disparition

brutale, mais surtout par leur tendance à la nécrose, voire à la gangrène.

4. - Des troubles trophiques des extrémités représentés surtout par des lésions nécrotiques, ulcéreuses et gangréneuses plus ou moins profondes, extrêmement tenaces, laissant des cicatrices indélébiles, mais aussi parfois, par des lésions d'atrophie cutanée, des gelures, des crevasses, des altérations des ongles.

5. - Des troubles pigmentaires à type de livédos, de dermite ocre, de pigmentations réticulées réalisant l'aspect typique de la dermite livédoïde de Nicolau.

6. - Des hémorragies cutanées et muqueuses : hématomes plus ou moins profonds, échymoses, épistaxis, gingivoragies.

7. - Des lésions de prurigo au froid, d'oedèmes localisés, d'angéites papulo nécrotiques, d'hypodermite ulcéreuse.

III - Le froid est très souvent en cause dans l'apparition ou l'aggravation des manifestations cutanées des cryoglobulinémies comme nous avons pu le voir dans nos observations. Cette constatation semble aller à l'encontre des conclusions du congrès des journées Franco-britanniques et des journées nationales de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie (Toulouse, Mai 1970) où le rôle

du froid a été mis en doute. En fait, il semble qu'il s'agisse d'une différence tenant essentiellement au recrutement des malades. En effet, les cryoglobulinémies observées dans un service d'hématologie sont le plus souvent découvertes à l'occasion d'une recherche systématique au cours d'une hémopathie maligne et le froid est rarement en cause ; contrairement à nos observations dermatologiques où il joue un rôle important, soit dans le déclenchement, soit dans la majoration des signes cutanés.

IV - L'existence d'une cryoglobulinémie à l'origine des troubles cutanés peut être suspectée par une simple biopsie qui doit être systématique au moindre doute. L'aspect histologique montre une atteinte des capillaires essentiellement, dont les parois sont en involution fibrinoïde, avec turgescence de l'endothélium. Leur lumière est parfois le siège de multiples thromboses par une substance amorphe, éosinophile, tantôt hyaline, tantôt poussiéreuse, qui est P.A.S. positive. Cette atteinte capillaire serait la conséquence, soit de l'action directe du froid, soit de phénomènes allergiques complexes.

V - Certains signes d'accompagnement complètent fréquemment le tableau dermatologique. On recherchera particulièrement :

1. Une atteinte neurologique périphérique ou centrale.

2. Des troubles visuels, en pratiquant systématiquement un fond d'oeil.
3. Une atteinte viscérale : néphropathie en particulier, en faisant pratiquer un bilan néphrologique complet.
4. Des manifestations articulaires et musculaires fréquemment associées.

Vl - Le diagnostic et l'identification biologique de la cryoglobuline sont basés sur :

- des règles précises de prélèvements et d'examen : atmosphère et matériel à 37°C.
- la précipitation de la cryoglobuline à + 4°C, réversible à 37°C et indéfiniment reproductible.
- la recherche de la température maximale de précipitation et du taux de la cryoglobuline.
- l'identification immunoélectrophorétique et chimique de l'immunoglobuline en cause en précisant : l'appartenance à une seule classe ou à deux classes d'immunoglobulines et son caractère monoclonal ou polyclonal.

Vll - L'existence d'une cryoglobuline doit faire rechercher d'autres anomalies biologiques : présence d'agglutinines froides, de paraprotéïnémie, de facteur rhumatoïde, de protéinurie, d'anomalies du myélogramme.

VIII - La découverte d'une cryoglobulinémie est évocatrice d'un certain nombre d'affections que nous avons passé en revue, dont les plus fréquentes sont les hémopathies malignes. Ce n'est qu'après avoir éliminé toute étiologie possible que l'on se résoudra au diagnostic de cryoglobulinémie essentielle. Une surveillance régulière et des bilans répétés devront être pratiqués pour dépister l'apparition d'une étiologie décelable, ou de complications viscérales, en particulier rénales qui règlent le pronostic de la maladie.

IX - Enfin, l'intérêt du syndrome cryoglobulinémique est double, d'une part, il pose le problème difficile et non encore résolu de ses frontières au sein du vaste groupe des dysglobulinémies et d'autre part, sa connaissance en dermatologie est considérable, permettant d'éviter certaines erreurs diagnostiques et de révéler parfois l'existence d'une maladie grave jusque là ignorée.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen

Professeur B. DUPERRAT

J.J. BERNIER

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- ALLEGRA - Zwei Krankheitsfälle mit kryoglobulinämie
syndrom des typus Raynaud ausschliesslich auf
die Haut beschränkte Periarteritis nodosa.-
Arc. klin. exp. Derm., 1963, 217, 367.
- AUPAIX M. et LELOUP R. - Un cas de cryoglobulinémie avec
lésions cutanées. - Bull. Soc. Franç. Derm.,
août-oct. 1959, 69, n° 4, 555-557.
- AUPAIX M. et LELOUP R. - Un nouveau cas de cryoglobuli-
némie. - Arch. belges de Dermat. et Syph. 1961,
17, n° 4, 349.
- BARR D.P., READER G.G., WHEELER C.P. - La cryoglobulinémie -
Relations des deux cas, discussion des manifes-
tations cliniques : fréquence et signification.,
Ann. Int. Méd. 1950, 37, 6 - 29.
- BASCH A. - A propos de 42 observations de macroglobuli-
némie. Thèse Paris 1966.
- BAUGHMAN R.D. et SOMMER R.G. - Cryoglobulinémie se pré-
santant comme une ulcération factice. - Arch.
of Derm., déc. 1966, 94, n° 6, 725-731.
- BERGOEND H., HEID E., SCHUBERT B., MALEVILLE J. et BASSET A.
Manifestations cutanées d'une cryoglobulinémie
d'origine cirrhotique - Bull. Soc. franç. Derm.,
1969, 75, n° 5, 663-664.
- BETT D.C.G. - Maladie de Gougerot trisymptomatique associée
à une cryoglobulinémie.- Proc. Roy. Soc. Med.,
mai 1958, 51, n° 5, 325.
- BIRO P., KALDOR et TOROK E. - Transient kryoglobulinemia.-
Acta Dermatovenereol., 1965, 45, 159.
- BIRO P., KALDOR, TOROK, VERECZKEI et BIRO. - Kryoglobuli-
nemia and porphyria hepatica chronica (Porphyria
cutanea tarda). - Acta. Derm. Venereol., 1964,
44, 226-227.

- BISERTE G. - Les cryoglobulinémies - Ann. Biol. Clin.
1961, 3-4, 265.
- BLUME H.G. et LIEBESKUND H. - Purpura récidivant et
cryoglobulinémie.- Deutsche med. Wschr.,
4 mars 1960, 85, n° 10, 377-379.
- BOLGERT M., TABERNAT J. et TINTHOIN J.F. - Maladie de
Kahler atypique révélée par une cryoglobulinémie.-
Bull. Soc. franç. Derm., 1965, 72, n° 3, 234.
- BORRONE C., DEPRA M., PISTONE F. et Coll. - Syndrome crio-
macroglobulinemia in una bambina di 10. anni.
Minerva Pediat., 1964, 16, 1263-1269.
- BORRONE C., MARCHI A.G. - Alcune osservazioni sulle
crioglobulinemie in eta pediatrica - 5 casi.,
Minerva Ped. 1965, 17, 1949-1955.
- BOUDIN G., BARBIZET J. et DALLOZ J.C. - Cryoglobulinémie
et lympho-réticulo-sarcome. Observation d'un
cas avec purpura nécrotique, syndrome de Raynaud
parotidite et névrite multiple. (Névrite
d'origine anoxique).- Presse méd., 25 mars 1969,
67, n° 15, 594-597.
- BRUN F., RACOUCHOT J. et HEWITT J. - Un joli diagnostic
histologique : cryoglobulinémie dans un cas de
capillarite avec purpura nécrotique - Bull. Soc.
franç., janv.-mars 1962, 69, n° 1, 160-161.
- BUCKLEY D. - Essential cryoglobulinemia - Irish Derm.
Soc. Cork. Brit. J. Derm. 1969, 81/1 (80).
- BUREAU Y., BARRIERE H., LITOUX P. et BUREAU B. (Mme) -
Hypodermite ulcéreuse avec cryoglobulinémie.-
Bull. Soc. franç. Derm., juil.-août 1966,
73, n° 4, 431.
- BUTLER K.R. et PALMER J.A. - Cryoglobulinemia in poly-
arteritis nodos with gangrene of extremities.-
Canad. Med. Ass. J., 1965, 72, 686.
- CHARMOT G. et ANDRE L.J. - Les cryoglobulinémies.- Rev.
franç. d'Et. Clin. et Biol. 1959, 4, n° 10, 1060.

- CHARMOT G., LAPLANE G., ANDRE L.J. et FERRAND J.-
Cryoglobulinémie essentielle avec érythème
polymorphe et acroparesthésies.- Presse méd.,
7 nov. 1959, 67, n° 52, 1939-1940.
- CHATARD H. et FAYOLLE J.- Un cas de cryoglobulinémie.-
Bull. Soc. franç. Derm., août-oct. 1961, 68,
n° 4, 730-731.
- COLOMB D., CROIZAT P., MOREL P., CREYSSSEL R., JOUVENCEAUX A.,
et DESMONDEAU H.- Réticulo-lymphoblastoserconatose avec
anémie hémolytique par auto-anticorps froids et
cryoglobulinémie, ayant compliqué un paraffinome
après 50 ans d'évolution. - Lyon Médical, 1962,
635-644.
- COLTOIUA, MATEESCU et DIACONU J. - Comments on cryoglo-
bulinamia in the pathology of the skin.- Viata
Med. 1967, 14, n° 20, 1387-1393.
- COMBRISSE-LE-BOLLOCH A. (Mme), PECHERE J.C., ANDRE R.-
La plasmaphérèse, technique, résultats du trai-
tement du syndrome d'hyperviscosité des dys-
globulinémies- Transfusion 1966, 9, 139.
- COSTANZI J.J. et COLTMANN C.A. - Cryoglobulin. associated
with a macroglobulinemia., Amer. J. Med., 1965,
39, 163.
- COSTANZI J.J. et COLTMANN C.A. - Kappa chain cold preci-
pitabile immunoglobulin (IgG) associated with
cold urticaria., Clin. Exp. Imm., 1967, 2, 167.
- COSTANZI J.J., COLTMANN C.A. et Coll. - Activation of
complement by a monoclonal cryoglobulin associa-
ted with cold urticaria., J. Lab. Clin. Med.,
1969, 74, n° 6, 902-910.
- CREYSSSEL, FINE, GROULADE et MOREL. - Etude biochimique
de 12 cas de cryoglobulinémie., Lyon Médical,
1959, 48, 939.
- CROIZAT P. et Coll. - A propos de 7 observations de cryo-
globulinémie., Lyon Méd., 2 août 1959, n° 31,
155-168.

- CUGUDDA. - Plasmocitoma con crioglobulinemia e thrombosi arteriosa e venosa multiple.- Minerva Medica 1952, 43, 205.
- DEHEN H. - Manifestations neurologiques au cours des dysglobulinémies.- Les Livrets du Médecin 1970, n° 4, 205-210.
- DOMZ C.A. et CHAPMAN C.G. - Pseudo-syndrome de Raynaud : cryoglobulinémie secondaire à un néoplasme caché., California med., dec. 1961, 95, n° 6, 391-393.
- DUPERRAT B. - Manifestations cutanées de la cryoglobulinémie. Arch. Belges de Dermat. et Syph., 1957, 13, n° 4 310-320.
- DUPERRAT B. - Précis de Dermatologie, 448.
- DUPERRAT B. et COLLIARD H. - A propos d'un cas de cryoglobulinémie IgG à chaînes légères., Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1969, 76, n° 2, 144-149.
- DUPERRAT B. et IZARD. - Cryoglobulinémie essentielle., Bull. Soc. franç. Derm., Nov-déc. 1956, n° 5, 63, 456-459.
- DUPERRAT B. et PRINGUET R.- Cryoglobulinémie., Bull. Soc. franç. Derm., juin-juil. 1958, n° 3, 256-257.
- DUPERRAT B., PRINGUET R., GOETSCHER et AITKEN.- Cryoglobulinémie massive idiopathique suivie depuis 12 ans., Soc. franç. Derm. 1968.
- EHRKE D., DÖKERT B. et SAUPE R.- Purpura cryoglobulinémique essentiel., Münch. Med. Wschr., 18 nov.1966, 108, n° 46, 2338-2339.
- ELLIS F.A.- Manifestation cutanée de la cryoglobulinémie., Arch. of Derm., mai 1964, 89, n° 5, 690-697.
- FARMER R.G., COOPER et PASCUZZI C.A.- La cryoglobulinémie., Arch. of Int. Med., oct. 1960, 106, n° 4, 483-495.
- FAYOLLE.- Les plasmocytoses malignes dermatropes., Thèse de Lyon, 1957.

- FEIWEL M.- Xanthomatose dans la cryoglobulinémie et autres paraprotéïnémies avec rapport d'un cas., Brit. J. Derm., nov. 1968, 80, n° 11, 719-729.
- FELDAKER M., PERRY H.O. et HANLOU D.G.- Manifestations dermatologiques associées à la cryoglobulinémie., Arch. of Derm., av. 1956, 73, n° 4, 325-335.
- FLEMBERG T. et LEHMANN J.- Discussion of paper by Waldenström (Nord Med. Tidskr.), 1944, 23, 1565.
- GADDY C.G. et POWELL L.W. Jr.- Syndrome de Raynaud associé à une cryoglobulinémie idiopathique et des agglutinines froides., Arch. of Int. Med., sept. 1958, 102, n° 3, 468-477.
- GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P.- Névrites dysglobulinémiques., Presse Méd. 1962, 70, 111.
- GENTELE H., LAGERHOLM B. et LODIN A.- Les cryoglobulines dans le lupus érythémateux discoïde chronique., Acta dern. venereol., 1959, 39, n° 3, 207-211.
- GORIN N., JACOTOT B., BUXTORF J.C. et BEAUMONT J.L., Syndrome ischémique artériel associé à une cryoprécipitation plasmatique et à une porphorie cutanée de l'adulte., Presse méd. 1970, 78, n° 24, 1111.
- GRUMBERS E., AUPAIX M. et FIEVEZ Cl.- Un cas de cryoglobulinémie avec lésions cutanées., Arch. Belges de Derm. et Syph., 1958, 14, n° 2, 228-231.
- GRUPPER C.- Syndrome de Gougerot-Sjögren ; livedo réticulé des jambes. Sérologies lupique et rhumatismales positives ; cryoglobulinémie., Bull. Soc. franç. Derm., 1967, 74, n° 6, 710-715.
- HANSEN P.R. and FADER M.- Raynaud's syndrome originating from Reversible Precipitation of Protein., Acta Med. Scand., 1947, 129, 81.
- HARMEL-TOURNEUR, GOUGEON BOY et KALIS.- Cryoglobulinémie essentielle., Bull. Soc. franç. Derm., juin-juil. 1962, 69, n° 3, 517-520.

- HARMEL-TOURNEUR L. et KALIS B.- Cryoglobulinémie essentielle., Gaz. Med. de Fr., 1963, 2143.
- HARMEL-TOURNEUR L. et KALIS B.- Cryopathie mutilante avec présence de cryo-fibrinogène dans le sang., Bull. Soc. franç. Derm., sept. oct. 1964, 71, n° 5, 663-665.
- HARVIER P., TURIAF J. et DELBARRE F.- Purpura hémorragique, syndrome de Raynaud et cryoprotéinémie., Presse Méd., 21 nov. 1953, 61, n° 76, 1549-1551.
- HEID E. et BASSET A.- Les dysprotéinémies en dermatologie., Gaz. Méd. de Fr., 1967, 4261.
- HIRTE W.E.- Macroglobulinemia with cryoglobulinaemia in a case of acquired syphilis., Canad. Med. Ass. J., 1959, 80, 815.
- HUTCHINSON J.H. et HOWELL R.A.- Cryoglobulinémie : compte-rendu d'un cas associé à une gangrène des doigts., Ann. Int. Med., août 1953, 39, n° 2, 350-357.
- KALDOR I., TOROK E. et BIRO I.- Cryoglobulinémie et ses rapports avec les affections dermatologiques., Arch. Klin. exper. Derm. 1965, 223, n° 3, 300-309.
- KUSKE H.- Purpura lichénoïde et nécrotique avec macroglobulinémie et cryoglobulinémie., Bull. Soc. franç. Derm., 1968, 75, n° 4, 444-445.
- LEIBOWITCH M.- Identification d'un nouveau type de lésions cutanées dans les cryoglobulinémies symptomatiques d'une macroglobulinémie de Waldenström. Thèse Paris 1968.
- LERNER A.B. et WATSON C.J.- Unusual Purpura. Associated with presence of a high concentration of cryoglobulin.- Amer. J. Med. Sci., 1947, 214, 410.
- LEVER W.F.- Histopathology of the skin., London Pitman Med., Publi. Co 1957.
- LIECHTY R.D., LOB V. et MACMATH M.- Cryoglobulinémie. Ses rapports avec les affections vasculaires périphériques., ANN. Surg. (suppl.), déc. 1961, 154, n° 6, 319-326.

- LINHARD J., ONDE M., PRESLES J.M. et RAYNAL J.- Deux cas de cryoglobulinémie essentielle chez l'Africain., Bull. Sté. Méd. d'Afrique Noire de langue française, 1968, 13, n° 2, 425-429.
- MACKAY I.R., ERIKSEN N., MOTULSKY A. et VOLWILER W.- Cryo et macroglobulinemia - Electrophoretic ultracentrifugal and clinical studies., The Am. j. of Med. 1966, 20, 564.
- MACOR M.- Angiodermitic aspects of cryoglobulinemias., Folia Angiol. (Pisa), 1967, 2, n° 3, 200-204.
- MARCHI A.G., TAMBUSSI A.M., FAMULARO L.- Un insolito quadro delba disprotidemia luetica connatale : la crio-globulinemia - Presentazione di un caso., Minerva Ped. 1966, 18, 1155-1157.
- MEARA R.H.- Purpura cryoglobulinémique., Proc. Roy. Soc. Med., oct. 1964, 57, n° 10, 888-889.
- McKENZIE A.W., EARLE J.H.O., LOCKEY E. et MITHCELL-HEGGS G.B., Cryoglobulinémie essentielle., Brit. J. Derm. janv. 1961, 73, n° 1, 22-29.
- MEIERS G.- Purpura cryomacroglobulinémique., Zeitschrift für Haut und geschlechtskrankheiten 1966, 41, n° 12, 445-452.
- MELTZER M. et FRANKLIN E.C.- Cryoglobulinemia. A study of twenty nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability., Am. J. Med. 1966, 40, n° 6, 828.
- CLUSKEY R.T. et COOPER N.- Cryoglobulinemia., A clinical and laboratory study. II.- Cryoglobulins with rheumatoid factor activity., Am. J. Med. 1966, 40, n° 6, 837.
- MERKLEN F.P., COTTENOT F. et HERCEK A.- Facteurs de localisation d'un érythème induré de Bazin au cours d'une cryoglobulinémie., Bull. Soc. franç. Derm. et Syph. 1963, 70, n° 3, 342.
- LICHALOWSKI R. et TORUN B.- Angéites papulo-nécrotiques disséminées de la peau et la cryoglobulinémie., Sem. Hôp. Paris, 14 av. 1964, 40, n° 18/4, 1107-1112.

- MURATORE R.- Les cryoglobulinémies., Gaz. Méd. France, 5 fév. 1969, 76, n° 4, 685-698.
- MUSTAKALLIO K.K., LASSUS A. et WAGE O.- Auto immune phenomena in syphilitic infection : rheumatoid factor and cryoglobulins in different stages of syphilis., Int. Arch. Allergy 1967, 31, n° 5 417-426.
- NICOLAU S.G. et BADANIOU Al.- Contribution à l'étude des syndrômes cryoallergiques cutanés. Discussions concernant le rôle pathologique des cryoglobulines., Presse méd., 28 juil. et 4 août 1962, 70, n° 35, 1680-1682.
- NICOLAU S.G. et BADANIOU Al.- Observations sur l'importance des états cryoglobulinémiques dans quelques dermatoses., Hautarzt, janv. 1964, 15, n° 1, 21-24.
- MYERSON R.M. et STOUT R.E.- Cryoglobulinémie associée à de la gangrène des doigts.- Am. J. Med. Sciences, nov. 1955, 230, n° 1003, 499-505.
- NOBLE J.P.- Manifestations cutanées muqueuses révélatrices du myélome multiple. Essai de classification en fonction de leur pathogène. Thèse 1966 Paris.
- NÖDL F.- Le purpura dans la cryoglobulinémie essentielle., Arch. Kin. Experim. Derm. 1960, 210, n° 1, 76-85.
- OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D.- Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines. Masson, Ed. 1961.
- O'REILLY et Mc KENZIE M.- Primary cryoglobulinemia., Arch. Int. Med. 1967, 120, 234.
- PAUFIQUE L., ROYER J. et CREYSSEL R.- Lésions du fond d'oeil au cours d'une cryoglobulinémie., J. Med. Lyon 1968, 525.
- PELZIG A.- Essential cryoglobulinemia with purpura.(Arch. Derm. Syph. 1953, 67, 429.
- PORARES BAPTISTA A., LEITAO A. et TAVARES F., Essential cryoglobulinemia., Trab. Soc. Port. Derm. 1968.

- POWERS J.J.- Essential cryoglobulinemia manifested peripherol gangrene and massive purpura., Amer. J. Clin. Path. 1958, 30, 58.
- RAIK A.- Contribution à l'étude de la cryoglobulinémie., Thèse Paris, 1957, 155 pages dact.
- RAWNSLEY H.M. et SHELLEY W.B.- Urticaire au froid avec cryoglobulinémie chez un malade porteur de leucémie lymphocytaire chronique., Arch. of Derm., juil. 1968, 98, n° 1, 12-17.
- REVOL L. et CREYSSEL R.- Manifestations cliniques des cryoglobulinémies., Rev. Practicien, 11 av. 1968, 18, n° 11, 1717-1724.
- RITZMANN S.E. et LEVIN W.C.- Les cryopathies : une revue. Classification, diagnostic et considérations thérapeutiques., Arch. of Int. Med., mai 1961, 107, n° 5, 754-772.
- ROSS H. et WAKAYAMA SHI.- Cryoglobulinemia. Leprosy Rev. 1967, 38, n° 3, 135-138.
- SCHUZ I.- Necrotic purpura in cryoglobulinemia. Z. Haut. Geschl. kr. 1967, 42, n° 20, 777-786.
- SCHWARTZ T.B. et JAEGER B.V.- Cryoglobulinemia and Raynaud syndromin a case of chronic lymphocytic leukemia. Cancer, 1949, 2, 139.
- SELIGMANN M., BASCH A. et DANON F.- Cryoglobulinémies. Entretiens de Bichat. Médecine 1968, 111-118.
- SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L. et BEN HAMIDA., À propos d'un cas de neuropathie cryoglobulinémique., Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 1926.
- SITOMER B., BLUME J.J. et SLAVIN R.E.- Cryoglobulinémie ; affection moléculaire héréditaire? Am. J. of Med. 1963, 34, 365-571.
- STEIN L. et WERTHEIMER E.- A new fraction of a cold susceptible protein in blood of dogs infected with kala-azar., Ann. Trop. Med. 1942, 36, 1727.

- STEINHARDT H.J. et FISHER G.S.- Cold urticaria and Purpura as allergic aspects of cryoglobulinemia., J. Allergy, 1953, 24, 335.
- STEINHARDT M.J., FISHER G.S.- Essential cryoglobulinemia., Ann. Int. Med. 1955, 43, 848-858.
- TAMPONI M.- Les cryoglobulines en dermatologie., Gior. ital. Derm., sept.-déc. 1966, 101, n°5-6, 1319-1334.
- THIERS, COLOMB, FAYOLLE, MOULIN et CHASSARD.- Purpura nécrotique avec cryoglobulinémie et myélome multiple., Bull. Soc. franç. Derm. et Syph. 1958, 65, 187.
- THIERS H., MOULIN G. et VALIGNAT P.- Ulcérations cutanées hivernales récidivantes avec cryofibrinogène., Bull. Soc. franç. Derm. et Syph. 1969, 76, n° 5, 678-680 (bibliogr.).
- THIERS H., PELLOUX H., MOULIN G. et DESCOUR C.- Etat cutané complexe avec troubles vasomoteurs en rapport avec une cryofibrinogénie., Bull. Soc. franç. Derm., av.-mai 1960, 67, n° 2, 353.
- THIVOLET J. et Coll.- Purpura polyarthritique, cryoglobulinémique auto-immu., Bull. Soc. franç. Derm. 1968, 75, n° 6, 739-741.
- THIVOLET J., MOENE Y. et PELLERAT J.- Urticaire a frigore avec cryoglobulinémie., Lyon Méd., 6 août 1967, 98, n° 32, 230-233 (bibliogr.).
- THIVOLET J., PELLERAT J., MOULIN G. et JEANNEROD L.- Purpura nécrotique à rechutes avec cryoglobulinémie essentielle transitoire., Bull. Soc. franç. Derm., juin-juil. 1962, 69, n° 3, 576-578.
- THORNE N.A.- Purpura cryoglobulinemica., Proc. Roy. Soc. Med. 1954, 47, 1062.
- VARAY A., MALLARME J., HARTMANN L., ORCELL et Coll.- Cryoglobulinémie au cours d'une périartérite noueuse avec purpura, hypertension artérielle, hépatomégalie., Presse Med. 1963, 71, 763.

- VILANOVA X., PINOL J., AGUADE et DE MORAGAS J.M.,
Cryoglobulinémie essentielle avec lésions cuta-
nées ulcéreuses et gangréneuses., Arch. Arg.
de Derm. 1958, 8, n° 4, 267-277.
- VOLPE R., BRUCE, ROBERTSON A., FLETCHER A.A. et CHARLES W.B.,
Essential cryoglobulinemia, review of literature
and report of case treated with ACTH and cortisone.
Am. J. Med. 1956, 20, 533-553.
- WASASTJERNAC, KALLIOLA H. et WAGER O.- IgG cryoglobuline-
mia ; case report and immunologic studies of a
patient with recurrent ulcerative stomatitis and
high content of cold precipitable immunoglobulin
in serum., Scand. J. Hem. 1967, 4, 473.
- WHITIN D.A.- Systemic lupus erythematosus with cryoglobu-
linemia, peripheral gangrene and transplacental
passage of the L.E. factor. A case report.,
S. Afr. Med. J. 1967, 41, n° 19, 479-482.
- WINTROBE M.M. et BUEL M.V.- Hyperglobulinemia associated
with multiple myeloma, with report of a case in
which an extraordinary hyperproteinemia was as-
sociated with thrombosis of the retinal veins
and symptoms suggesting Raynaud's disease., Bull.
John's Hopkins Hosp., 1933, 52, 156.
- ZARZYCKA, STUCHLY J.- The incidence of cryoglobuline and
their intensity in the course of skin diseases.,
Przegl. Derm. 1968, 55, n° 5, 667-672.
- ZINNEMAN H.H., LEVY D.- On the nature of cryoglobulins.
J. Imm. 1968, 100, 594.

